

DIE WIRKUNG DES B₂-REZEPTORENBLOCKERS
"SPIRENDOLOL" AUF DEN ESSENTIELLEN TREMOR

REINHARD JANKER

1986

*Diss
München*

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. A. Struppler

Die Wirkung des β_2 -Rezeptorenblockers "Spirendolol"
auf den essentiellen Tremor

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Reinhard Janker
aus
Traunstein

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Brandt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 03. 06. 1986

Meinen Eltern und meiner Familie in großer Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.0 <u>Einleitung</u>	1
1.1 Definition des Begriffs "Essentieller Tremor" (ET)	2
1.2 Genetische und epidemiologische Aspekte	2
1.3 Symptomatologie und Verlauf	3
1.4 Abgrenzung zu anderen Tremorformen	4
2.0 <u>Therapie des ET</u>	6
2.1 Allgemeine Therapieformen des ET	6
2.2 Therapie des ET mit β -Blockern	6
2.3 Nebenwirkungen der β -Blockertherapie bei ET	7
2.4 Theorien der Wirkungsweise der β -Blocker bei ET	8
3.0 <u>Material und Methoden</u>	10
3.1 Pharmakologische Eigenschaften der verwendeten Wirksubstanz "Spirendolol"	10
3.2 Charakterisierung der Versuchspersonen	11
3.2.1 Ausschlußkriterien	11
3.2.2 Neurologische Ausschlußkriterien	12
3.2.3 Internistische Ausschlußkriterien	12
3.2.4 Eignungskriterien	12

3.3	Patientenkollektiv	13
3.3.1	Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten	14
3.3.2	Familiäre Belastung der Patienten bei ihrer Erkrankung	14
3.3.3	Zeitpunkt der Manifestation und Dauer des ET	14
3.3.4	Tageszeitliche Ausprägung des ET bei den Patienten	15
3.3.5	Manifestation am Körper des Patienten	15
3.3.6	Behinderung durch den essentiellen Tremor im Alltagsleben	20
3.3.7	Behinderung durch den essentiellen Tremor im Berufsleben	20
3.4	Begleitmedikation vor und während der Studie	21
3.5	Einteilung der Patienten in zwei Gruppen	21
3.6	Art der Studie	22
3.7	Aufklärung der Patienten	22
3.8	Dauer der essentiellen Tremorstudie	22
3.9	Untersuchungsparameter für den Tremor	23
3.9.1	Weitere Untersuchungsparameter für den Tremor	23
3.10	Schema des Studienablaufs	24
4.0	<u>Praktische Durchführung der ET-Studie</u>	24
4.1	Geräteaufbau zur Tremormessung	25
4.2	Meßprinzip zur Erfassung des Tremors	26
4.2.1	Typ des verwendeten Accelerometers	27
4.2.2	Anlegen des Accelerometers am Patienten	28
4.2.3	Meßpositionen der Patienten bei der Accelerometermessung	28

4.3	Accelerometermessung am Patienten	30
4.4	Klinische Beurteilung des Tremors	30
4.4.1	Beurteilung des Aktionstremors	30
4.4.2	Beurteilung des Tremors durch den Patienten	31
4.4.3	Beurteilung des Tremors im Alltagsleben	32
4.5	Optische Kontrollen der Tremorstärke	32
4.5.1	Schreibprobe des Patienten	32
4.5.2	Zeichenaufgabe: Spiralen	33
4.5.3	Zeichenaufgabe: Linien	33
4.5.4	Zeichenaufgabe: Nachziehen einer Linie	34
4.6	Puls und Blutdruckmessung	34
5.0	<u>Auswertung des praktischen Versuchsteils</u>	
	<u>Geräteaufbau zur Auswertung der Accelerometermessung</u>	35
5.1	Auswertung der Accelerometermessung mit einem Voltmeter und einem Integrator	36
5.1.1	Funktionsweise des Integrators	36
5.1.2	Berechnung der Einzelwerte aus der Accelerometermessung	37
5.1.3	Prinzip bei der Auswertung mit einem Integrator	39
5.2	Auswertung des Parameters "Klinische Beurteilung des Tremors"	39
5.3	Auswertung der standartisierten Schreibprobe	40
5.4	Auswertung "Tremor im Alltagsleben"	40
5.5	Auswertung der erstellten Zeichnungen	40
5.6	Bewertung "Puls- und Blutdruckmessung"	41

6.0	<u>Ergebnisse der Studie</u>	
	<u>Wirkung des Medikaments "Spirendolol" auf den ET</u>	41
6.1	Ergebnisse der Accelerometermessung	41
6.1.1	Graphische Darstellung der Accelerometer- ergebnisse	44
6.2	Ergebnisse der "Klinischen Beurteilung des Tremors"	45
6.3	Ergebnisse "Tremor im Alltagsleben"	45
6.4	Ergebnisse "Subjektives Empfinden des Tremors"	45
6.5	Ergebnisse "Schrift- und Zeichenübungen"	46
6.6	Ergebnisse "Puls- und Blutdruckmessungen"	54
6.6.1	Beurteilung der Blutdruck und Pulsmessungs- ergebnisse	56
6.7	Ergebnisse der neurologischen und internistischen Statuserhebung	56
6.8	Ergebnisse der beiden EKG-Untersuchungen	57
6.9	Ergebnisse der beiden Laboruntersuchungen	57
6.9.1	Laboruntersuchung bei Studienbeginn	57
6.9.2	Laboruntersuchung bei Studienende	58
6.9.3	Bewertung der Laborergebnisse	58
6.10	Nebenwirkungen des Wirkstoffs "Spirendolol" in der Studie	58
6.10.1	Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Studie bewirkten	58
6.10.2	Nebenwirkungen, die einen Fortgang der Studie erlaubten	59
6.11	Zusammenfassung der Nebenwirkungen bei den Patienten	60

7.0	<u>Zusammenfassung der Ergebnisse</u>	60
8.0	<u>Diskussion</u>	62
9.0	<u>Literaturverzeichnis</u>	69

Der essentielle Tremor (ET) ist ein Aktionstremor, d.h. er wird durch Willkürkontraktion verstärkt und ist relativ unabhängig von Zielbewegungen oder Zielhalten (nach Struppler und Hoffmann, [74]). Seine Ursache ist bisher ungeklärt.

In der Therapie des essentiellen Tremors sind die β -adrenergen Rezeptor-Antagonisten (" β -Blocker") Mittel der ersten Wahl. Erstmals wurde in einer kontrollierten Studie die Wirksamkeit des β -Blockers Propranolol bei ET von Young und Mitarbeitern [83] gezeigt.

Seitdem wird die Rolle der verschiedenen adrenergen Rezeptor-Populationen in der Ätiologie und Therapie des essentiellen Tremors erforscht. Im Vordergrund stehen die Fragen, ob β -Rezeptorenblocker in Abhängigkeit ihrer Blut-Hirn-Schranken-Passierbarkeit den essentiellen Tremor zentral oder peripher beeinflussen, und falls peripher, ob sie eher β_1 - oder β_2 -Rezeptorpopulationen blockieren.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Rolle peripherer β_2 -Rezeptoren in der Behandlung des essentiellen Tremors anhand des β -Rezeptorenblockers Spirendolol. Der Wirkstoff Spirendolol ist in niedriger Dosierung ein selektiver β_2 -Rezeptorenblocker und passiert aufgrund seiner hohen Hydrophilie kaum die Blut-Gehirnschranke (Engel [23]).

In der Einleitung wird zunächst der Begriff essentieller Tremor definiert und von anderen Tremorformen abgegrenzt. Es folgt eine Darstellung des derzeitigen Wissensstandes der experimentellen Forschung über den Wirkort von β_1 - bzw. β_2 -Rezeptorenblockern bei essentiellen Tremor. Methodik und Ergebnisse der eigenen Tremorstudie werden dargestellt und den bisherigen Untersuchungen in der Diskussion gegenübergestellt.

1.1 Definition des Begriffs "Essentieller Tremor"

Tremor beruht auf einer unwillkürlichen rhythmischen Gruppenentladung von motorischen Einheiten in einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen. Diese Aktivitätssoszillationen werden klinisch als Zittern beobachtet (nach Struppler und Mitarbeiter [75]).

Der Ausdruck essentiell bedeutet "ohne erkennbare Ursache". Entsprechend der Definition wird allgemein nur ein solcher Tremor als essentiell bezeichnet, dem kein pathologisches Substrat zugrunde gelegt werden kann.(*). Klinisch ist der ET ein Aktionstremor. Er ist von der Position der jeweiligen Extremität unabhängig und tritt mit Beginn der Willkürinnervation, z.B. bei Faustschluß, sofort auf. Mit zunehmendem Innervationsgrad wird eine Zunahme des Tremors beobachtet. In den meisten Fällen liegt eine Haltekomponente des ET vor [75], da zur Einnahme einer Haltung, z.B. dem Halten der Arme oder Hände in der Horizontalen gegen die Schwerkraft, eine Willkürinnervation erforderlich ist. Die Bewegung bleibt zielbezogen.

1.2 Genetische und epidemiologische Aspekte

Flatau [27] und Pelnar [61] haben die Erbllichkeit des ET nachgewiesen. Aufgrund von Stammbaumanalysen liegt eine autosomal dominante Vererbung vor (Sigwald und Mannier [71]; Hassler [35]; Critchley [14]; Davis und Kunkle [17]; Larsson und Sjögren [45]). Der ET kann jedoch auch spontan bzw. solitär in sonst gesunden Familien zu finden sein. Die in der Literatur mitgeteilten Krankheitsfälle bei Jugendlichen lassen sich zu zwei Dritteln in erbliche und zu einem Drittel in Einzelfälle aufteilen (nach Struppler und Hoffmann [74]).

(*) Eine Ausnahme macht Hassler [36], der für den essentiellen Tremor (ET) Striatumläsionen als Ursache annimmt. Seine Befunde stammen jedoch von Patienten, die in hohem Alter gestorben sind und multiple cerebrale Läsionen aufwiesen, so daß der Nachweis von Striatumläsionen nicht als Ursache des ET anerkannt wird.

1.3 Symptomatologie und Verlauf

Die Diagnose eines ET läßt sich durch Manifestation, Frequenz und Dynamik des Tremors stellen. Das einzige Symptom dieser Krankheit ist ein Aktionstremor meistens von Extremitäten, Kopf, aber auch des Kinns, der Zunge und des Kehlkopfs bzw. der Stimmklappen. Es fehlen weitere neurologische Symptome sowie pathologische Befunde bei Zusatzuntersuchungen. Der Beginn eines ET ist im allgemeinen an Fingern und Händen zu finden. Er greift dann in einigen Fällen auf die proximalen Anteile der oberen Extremitäten über.

Relativ häufig kommt auch ein isolierter Kopftremor vor. Augenlider, Zunge und sogar periorale Muskeln sind bei einigen Patienten ebenso betroffen und bedingen somit oft eine zitterige Sprache. Der ET ergreift selten die unteren Extremitäten oder den übrigen Körper. Sensible, sensorische sowie emotionelle Reize verstärken den Tremor erheblich bzw. er tritt erst überhaupt in solchen "Stresssituationen" in Erscheinung, in denen sich der Patient beobachtet fühlt. Verstärkung erfährt das Zittern durch körperliche Anstrengung, Adrenalin, Koffein, Nikotin und durch Chinin, weiter durch Kohabitation und durch Temperaturveränderung [16, 27, 50, 57]. Der ET kann in Ruhe sistieren, wie er auch im Schlaf völlig erlischt [10, 20, 36, 52]. Klucke [42] und Koch [43] beschrieben Tagesschwankungen mit morgendlichem Maximum. Der ET zeigt eine Progredienz wechselnder Ausprägung. In der Regel tritt eine Verschlechterung des ET im Senium ein.

Das Lebensalter der Erstmanifestation des ET variiert erheblich. Es wurden kongenitale, infantile, adulte und senile Formen beschrieben, ohne daß jemals eine klare Abgrenzung dieser Formen voneinander möglich gewesen wäre (Marshall [52]).

Nach Elsässer [21] und Feldmann [25] liegt das Erkrankungsalter für einen ET bei 40% der Patienten vor dem 10. Lebensjahr, bei mehr als 50% vor dem 20. Lebensjahr. Critchley [15] und Sutherland et al. [76] verzeichneten ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 35 Jahren. Larsson und Sjögren [45] errechneten, daß das Haupte Erkrankungsalter um das 50. Lebensjahr liegt. Erkrankt der Patient nach dem 50. Lebensjahr, ist der ET vom senilen Tremor abzugrenzen.

1.4 Abgrenzung des ET zu anderen Tremorformen

Marshall [52] beschreibt den ET als verstärkten physiologischen Tremor, der zuerst intermittierend bei Aufregung auftritt, um dann im Laufe der Zeit in eine Kontinuität überzugehen. Aufgrund von pharmakologischen Studien ist diese These in der Zwischenzeit nicht mehr aufrecht zu erhalten [83].

Das Ruhezittern ist beim ET selten zusätzlich vorhanden und wenn, dann gegenüber dem Aktions- und Haltungstremor weniger deutlich ausgeprägt. Nach Flatau [27], Sigwald und Mannier [71], Koch [43], Hassler [36] sowie Larsson und Sjögren [45] liegt die Tremorfrequenz zwischen 4 - 12, jedoch meist zwischen 4 - 6 Schwingungen pro Sekunde. Sie ist bei Erwachsenen schneller (etwa 10 Hz), bei Jugendlichen etwa 8 Hz und beim alten Menschen liegt sie bei 5 - 6 Hz [52].

Nadelelektromyographische Studien zeigen einige Charakteristika, mit Hilfe derer der ET von anderen Tremorformen abgrenzbar ist. So tritt bei Willkürinnervation in der Regel von Anfang an eine rhythmische Aktivität in Agonisten auf, hingegen fehlt typischerweise eine Mitinnervation antagonistischer Muskeln. Es sind allerdings auch kurze Phasen der Antagonisten-Mitinnervation in reziprok alternierender Weise beschrieben (Erbel [24]). Bei willkürlicher Entspannung sind keine rhythmischen EMG-Aktivitäten nachweisbar.

Eine Reihe anderer neurologischer, psychiatrischer und internistischer Erkrankungen sind mit einem Tremor vergesellschaftet.

Schwierigkeiten ergeben sich in der differentialdiagnostischen Abgrenzung zum senilen Tremor. Als "seniler Tremor" wird ein Zittern ohne familiäre Häufung mit später Manifestation meist am Kopf, an Zunge, Lippen und Beinen - also in Regionen, die seltener vom ET betroffen sind - sowie bei Vorliegen neurologischer Symptome eines cerebralen Abbaues differenziert [45]. Andererseits wird literarisch der senile Tremor von verschiedener Seite dem ET als Altersform zugerechnet und in therapeutische Studien miteinbezogen [69, 76].

Differentialdiagnostisch wichtig ist die Abgrenzung zum Parkinsontremor. Obwohl in der Regel durch die anderen Merkmale wie Rigor und Bradykinese eindeutig vom ET zu differenzieren, tritt auch eine isolierte Tremorsymp-

tomatik beim Morbus Parkinson auf. Der Parkinsontremor ist typischerweise ein Ruhetremor, d.h. er tritt bei Fehlen jeder Willkürinnervation der untersuchten Muskeln auf, läßt sich jedoch durch letztere unterdrücken. Elektromyographisch findet sich beim Morbus Parkinson eine reziprok alternierende rhythmische Aktivität in antagonistischen Muskeln (nach Struppler und Hoffmann [74]). Darüber hinaus treten ET und Ruhetremor im Rahmen eines Morbus Parkinson gehäuft gemeinsam auf (Geraghty et al. [30]), sodaß in diesen Fällen eine sorgfältige nadelelektromyographische Untersuchung erforderlich ist, um die Komponenten der einzelnen Tremorformen deutlich voneinander abzugrenzen (Erbel [24]).

Differentialdiagnostisch sind weiterhin der Haltetremor und Intentionstremor vom ET abzugrenzen. Der Haltetremor entsteht besonders während der tonischen Innervation der Extremitäten vorwiegend in den distalen Extremitätenmuskeln. Dabei ist die statische, gegen die Schwerkraft gerichtete Innervation in den Antischwerkraftmuskeln durch den Tremor modifiziert. Der Haltetremor tritt besonders bei Erkrankungen des Kleinhirns oder der afferenten Verbindungen auf.

Auch der Intentionstremor kann ein Symptom von Läsionen des Neurocerebellums sein. Er tritt bei zielgerichteten Bewegungen auf. (Für weitere differentialdiagnostische Überlegungen siehe Struppler und Hoffmann [74]).

Schon von der Anamnese lassen sich der postenzephalitische Tremor, der Alkoholtremor sowie andere toxisch bedingte Tremorformen (z.B. chronische Quecksilberintoxikation, Lithium) vom ET unterscheiden. Ein Tremor bei Multipler Sklerose sowie M. Wilson läßt sich vom ET durch die übrige Symptomatik diagnostisch abgrenzen. Der thyreotoxische Tremor wird als verstärkter physiologischer Tremor eingestuft. Ebenso kann Zittern bei Kälte, Anstrengung, Ermüdung und Aufregung physiologisch vorkommen [36, 51].

2.0 Therapie des ET

2.1 Allgemeine Therapieformen des ET

Vor der Einführung der β_2 -Rezeptorenblocker in die Therapie des ET wurden zahlreiche Therapieformen beim ET versucht.

Als erste Therapiemöglichkeit soll hier ein mäßiger Alkoholgenuß angeführt werden, der im allgemeinen, oft auch für längere Zeit, bessernd auf den ET wirkt [34, 53, 70]. Bei chronischen Alkoholgenuß jedoch verschlechtert eine toxische Tremorkomponente das Zittern erheblich.

Tranquilizer wie Chlordiazepoxyd [15] oder Medazepam [70] führten zu einer deutlichen Verminderung des Tremors.

Therapieversuche operativer Art wurden durch stereotaktische Eingriffe im ventrolateralen Thalamuskern oder der subthalamischen Region unternommen. So konnten Riechert und Richter [64] in 98% der Fälle jenen so behandelten Patienten zu einer wesentlichen Besserung ihres Krankheitsbildes verhelfen. Auch Bertrand et al. [8] und Blaker et al. [9] konnten ähnlich positive Ergebnisse vorlegen. Von den Autoren wurde weiters berichtet, daß sich der Tremor in einigen Fällen sogar gänzlich beseitigen ließ.

Eine chirurgische Intervention wird heute angestrebt bei Fällen, bei denen medikamentöse Behandlungsversuche keinen befriedigenden Erfolg gezeigt haben bzw. eine medikamentöse Therapie aus internistischen Gründen kontraindiziert ist.

2.2 Therapie des ET mit β -Blockern

Seit etwa 12 Jahren ist die therapeutische Wirksamkeit von β -Blockern, besonders von Propranolol bei ET bekannt. Ihre hohe positive Erfolgsrate bei geringen bzw. fehlenden Nebenwirkungen stellen sie heute an die erste Stelle der Behandlungsmöglichkeiten des ET.

Dupont berichtete 1976 [19], daß Propranolol bei Patienten mit einem essen-

tiellen Tremor wirksam ist, nachdem Owen und Marsden [59] positive Berichte über die Anwendung der gleichen Substanz bei Parkinsonpatienten veröffentlicht hatten. In weiteren kontrollierten Studien konnten dann Sevitt [68, 69], Sinn und Schiffter [72], Winkler und Young [81, 82], Murray [55, 56], Morgan [54], Barbeau [6], Rajput [62], Gilligan et al. [32, 33], Pakkenberg [60] und Teraväinen et al. [79, 80] die Wirkung von Propranolol auf den ET bestätigen.

Hingegen konnten andere Forscher wie Balla [4], Forster et al. [29], Sweet et al. [77] und Scopa et al. [67] die Wirksamkeit von Propranolol auf den ET nicht nachweisen.

Neben Propranolol wurde eine Reihe anderer β -Rezeptorenblocker hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf den ET getestet.

Von Corbett [16] und Thompson [78] wurde Oxprenolol als β -Blocker zur wirksamen Therapie eines ET erkannt. Pindolol haben Teraväinen et al. [80] und Bupranolol Gerstenbrand et al. [31] sowie Floru et al. [28] beim ET mit gutem Erfolg verwendet.

2.3 Nebenwirkungen der β -Blockertherapie bei ET

Im Rahmen der durchgeführten Studien, in denen β -blockierende Substanzen angewendet wurden, sind jeweils unterschiedliche Nebenwirkungen beschrieben worden.

Hierzu zählen Bradycardie, Schlafstörungen mit unangenehmen Träumen, Schwindelgefühl, hypotone Kreislaufreaktionen, Übelkeit, Obstipation bzw. Meteorismus, Appetitlosigkeit und Cephalgien.

Die geschilderten Unverträglichkeiten traten teilweise isoliert und einzeln, teilweise in Kombination miteinander auf.

Die Ausprägung war teilweise so gering, daß die Patienten einige Tage nach Auftreten der durch das Medikament verursachten Beschwerden diese tolerierten. Andererseits führten gravierend ausgeprägte Nebenwirkungen der medizierten β -Blocker beim ET in Einzelfällen zu einer Entlassung der Probanden aus der jeweiligen ET-Studie. In der Regel wurden die beim ET verabreichten β -Blocker vom Gros der teilnehmenden Patienten gut vertragen.

2.4 Theorien der Wirkungsweise der β -Blocker bei ET

Nach morphologischen Untersuchungen von Ballard [5] und Barker und Saito [7] sollen intra- und auch extrafusale Muskelfasern von autonomen Nerven innerviert werden. Allerdings kommen diese Fasern nicht in allen Muskeln vor. Während extrafusale Fasern aufgrund von Fluoreszenz und elektronenmikroskopischer Untersuchungen die Kriterien für noradrenerge Nerven erfüllen, enthalten intrafusale Muskelfasern neben noradrenergen Axonendigungen auch cholinerge und nicht-adrenerge Nervenendigungen.

Diese morphologischen Befunde werden durch neurophysiologische Daten von Hunt et al. [37] gestützt: Es wurde eine Korrelation zwischen sympathischer Stimulation und einer Reizantwort im Sinne einer Kontraktion von intrafusalen Muskelspindeln beschrieben. Eine Mitwirkung von extrafusalen Muskelspindeln bei der Muskelkontraktion konnte hier jedoch nicht ganz ausgeschlossen werden. Bisher konnten jedoch in diesem Zusammenhang noch keine β -Adrenorezeptoren in den intrafusalen Muskelspindeln nachgewiesen werden. Im Gegenteil - die Kontraktion der intrafusalen Muskelspindel konnte durch alpha-blockierende Substanzen gehemmt werden. Es scheint eher, als würde in diesem Fall die Muskelkontraktion durch alpha-1 und alpha-2-adrenerge Rezeptoren vermittelt werden.

Ob bei der morphologisch beschriebenen sympathischen Innervation des Muskels auch β -Adrenorezeptoren im Muskel vorkommen, ist bisher nicht geklärt, denn es stehen biochemische Untersuchungen über die Existenz von alpha- und beta-Rezeptoren im Muskelgewebe, d.h. unabhängig von vaskulärem Gewebe im Muskel, aus.

Während der physiologische Tremor und der Tremor bei Ängstlichkeit und Thyreotoxikose über periphere β_2 -Adrenorezeptoren vermittelt erscheint, ist die Art und Weise der Rezeptoren-Blocker im essentiellen Tremor umstritten.

Als gesichert angesehen werden kann die Existenz von adrenergen β -Rezeptoren im Gehirn [2, 3, 12, 44, 47]. Tierexperimente zeigten, daß einige zentral ausgelöste adrenerge Funktionen durch β -Blocker wieder aufgehoben werden konnten [12, 44, 73].

Studien mit intraarterieller oder intravenöser Gabe von Propranolol unterstützen eher eine zentrale Wirkung der β -Rezeptorenblocker [83].

Zur Pharmakokinetik der verschiedenen Substanzen kann gesagt werden, daß β -Blocker über eine passive Diffusion in das Gehirn gelangen. Dabei ist Propranolol, eine sehr lipophile Substanz, in kürzerer Zeit in höheren Konzentrationen im Gehirn verfügbar als beispielsweise das weniger lipophile Oxprenolol, das eine sehr membranstabilisierende Wirkung besitzt und auch respektive seiner Lipophilie pharmakologisch wohl eine Art Zwischenstellung unter den β -Blockern einnimmt [16]. Weiters nimmt man an, daß verschiedene β -blockierende Substanzen aufgrund chininähnlicher, membranstabilisierender und anästhetischer Eigenschaften eine zentrale, unspezifisch sedierende Wirkungsweise besitzen.

Es ist schwierig, den Wirkmechanismus der einzelnen β -Blocker zu interpretieren und miteinander zu vergleichen, da die bisher verwendeten β -Blocker unterschiedliche pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften besitzen und daher, wie folgt, klassifizierbar sind:

- kombinierte β_1 -/ β_2 -Blocker d.h. nicht selektive β -Blocker mit guter ZNS-Gängigkeit (relativ lipophil) und membranstabilisierendem Effekt, Beispiel: Propranolol [3, 16, 44, 73]
- kombinierte β_1 -/ β_2 -Blocker, d.h. nicht selektive β -Blocker mit schlechter ZNS-Gängigkeit (relativ hydrophil), jedoch ohne membranstabilisierende Wirkung, Beispiel: Timolol (Dietrichson und Espen [18]), Beispiel: Sotalol (*)
- relativ β_1 -selektive β -Blocker mit guter ZNS-Gängigkeit (relativ lipophil) ohne membranstabilisierenden Effekt, Beispiel: Metoprolol [41]

(*) = Sotalol erreicht im Tierversuch cortikale Konzentrationen, die dreimal so hoch sind wie seine Konzentration im Plasma und vergleichbar mit der im Herzmuskel. Ob Sotalol eine schlechte ZNS-Gängigkeit besitzt, ist demnach fraglich.

- relative β_1 -selektive β -Blocker mit schlechter ZNS-Gängigkeit (relativ hydrophil) ohne membranstabilisierenden Effekt, Beispiel: Atenolol
- relative β_2 -selektive β -Blocker mit schlechter ZNS-Gängigkeit (relativ hydrophil), Beispiel: Spirendolol

Zahlreiche Arbeiten über die Wirkung von nicht selektiven bzw. relativ selektiven β -Blockern auf den ET sind publiziert.

Über den therapeutischen Effekt von relativ selektiven β_2 -Rezeptorblockern, sprich Spirendolol und ICI 118551 auf den ET, liegen bisher nur zwei kurze Publikationen im Akutversuch vor (Findley and Cleaves [26]; Huttunen et al. [38]). Hingegen stehen Arbeiten über eine zumindest mehrwöchige Applikation der genannten Substanzen bisher aus.

In der vorgelegten Arbeit wird der Effekt einer mehrwöchigen Gabe des relativ selektiven β_2 -Blockers Spirendolol auf den ET anhand von klinischen Tests, Zeichentests und der dreidimensionalen Accelerometrie geprüft. Im besonderen wird getestet, ob der β -Blocker Spirendolol in niedriger Dosierung ($3 \times 2\text{mg}$) bei essentiellm Tremor im Sinne einer Blockade peripherer β_2 -Rezeptoren klinisch-therapeutisch wirksam ist.

3.0 Material und Methoden

3.1 Pharmakologische Eigenschaften der verwendeten Wirksubstanz "Spirendolol"

Bisherige Studien mit dem Wirkstoff Spirendolol wurden an gesunden Probanden durchgeführt und zeigten eine gute Verträglichkeit des Medikamentes bis zu oralen Dosierungen von 100 mg [1]. Bezogen auf die cardiale Blockade von β_1 -Adrenorezeptoren entspricht eine Dosis von 50 mg Spirendolol einer Menge von 5 mg Pindolol, 0,5 mg Bopindolol und 80 mg Propranolol.

nolol. Eine Menge von 2 mg Spirendolol, die hinsichtlich einer β_2 -Blockade etwa 80 mg Propranolol entspricht und praktisch keine cardiale β_1 -Adrenorezeptorenblockade hervorruft, zeigte bereits einen maximalen blockierenden Effekt der metabolischen β_2 -Adrenorezeptoren.

Der β -Blocker Spirendolol besitzt damit in niedriger Dosierung eine stark selektive Wirkung auf β_2 -Rezeptoren; es besteht eine hohe Affinität zu vasculären und metabolischen β -Rezeptoren bei geringer Affinität zu cardialen β -Rezeptoren. Die Wirksamkeit zu bronchialen β -Rezeptoren ist nur mäßig stark ausgeprägt und entspricht etwa derjenigen des Propranolol. Eine substanz eigene sympathomimetische Aktivität ("intrinsic activity") konnte nicht nachgewiesen werden [22]. Die Substanz passiert die Blut- Hirnschranke, aber in geringerem Ausmaß als Pindolol und vor allem in deutlich geringerem Maße als Propranolol [23].

An Nebenwirkungen wurden Blutdrucksenkungen bis auf 90/60 mm Hg, Bradycardien mit einer Pulsfrequenz kleiner/gleich 50/min, Schwindel und körperliche Leistungsunfähigkeit beschrieben.

3.2 Charakterisierung der Versuchspersonen

Anhand des Krankenarchives der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München aus den Jahren 1978 - 1983 wurden 49 Patienten ausgewählt und zu einem Vorstellungsgespräch gebeten.

3.2.1 Ausschlußkriterien

Um eine klinisch möglichst einheitliche Gruppe von Probanden zu erhalten, wurden Ausschluß- bzw. Eignungskriterien angewandt. So wurde durch eine genaue Anamneseerhebung mit anschließender internistischer und neurologischer Untersuchung sowie Labor- und EKG-Messungen untersucht, ob nachfolgende Ausschlußkriterien bei den Patienten vorlagen.

3.2.2 Neurologische Ausschlußkriterien

Außer einem Aktionstremor durfte der Patient keine neurologische Symptomatik zeigen und insbesondere weder einen Intensionstremor, Ruhetremor, Rigor, eine Bradykinese noch andere Zeichen von Erkrankungen der Basalganglien oder des Kleinhirns haben.

3.2.3 Internistische Ausschlußkriterien

Die sonstigen, hauptsächlich internistischen Ausschlußkriterien waren Bronchialasthma, arterielle Durchblutungsstörungen (schwere Arteriosklerose und Koronarsklerose, periphere Durchblutungsstörungen), Leber- oder Niereninsuffizienz, Medikation mit einem anderen β -Blocker, Erregungsleitungsstörungen des Herzens und Gravidität.

Zusammenfassend konnten nur gesunde Probanden an der essentiellen Tremorstudie teilnehmen, bei denen isoliert ein ET ohne eine weitere Begleiterkrankung neurologischer oder internistischer Art vorlag.

Diese Ausschlußkriterien wurden von 13 Patienten der ursprünglich insgesamt 49 ausgewählten Patienten erfüllt.

3.2.4 Eignungskriterien

Für in die ET-Studie aufzunehmende Patienten wurden die folgenden Eignungskriterien erstellt:

- 1) Aktionstremor
- 2) familiäre Belastung
- 3) Auftreten des Tremors vor dem 30. Lebensjahr
- 4) Patienten jünger als 30 Jahre

Mit diesen Eignungskriterien sollten Patienten mit Tremorformen ausgeschlossen werden, die klinisch zwar wie ein essentieller Tremor imponierten, bei denen jedoch aufgrund des Alters arteriosklerotische Veränderungen im Zentralnervensystem nicht ausgeschlossen werden konnten. Alle 4 Eignungskriterien erfüllten lediglich 2 von den 13 Patienten. Es wurden daher 5 weitere Gruppen von Patienten definiert, die eine oder mehrere der Eignungskriterien erfüllten (siehe vorherige Seite):

Gruppe 1) Kriterien 1 - 4 erfüllt, Patienten 6, 8, 11

Gruppe 2) Kriterien 1, 3 und 4 erfüllt, Patient 8

Gruppe 3) Kriterien 1, 2 und 3 erfüllt, d.h.wie Gruppe 1, jedoch älter als 30 Jahre, Patient 7

Gruppe 4) Kriterien 1 und 2 erfüllt, d.h.Auftreten des Tremors nach dem 30.Lebensjahr, Patienten 1, 2, 3

Gruppe 5) nur Kriterium 1 erfüllt, Patienten 4, 5, 9, 10, 12, 13

3.3 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 13 Patienten mit essentiellen Tremor nach oben genannten Ausschlusskriterien ausgewählt, an der Studie teilzunehmen. Davon beendeten 11 Patienten die Studie (Teilnahmedauer 5 Wochen). Ein Patient brach die Studie wegen Nebenwirkungen ab. Ein zweiter Proband erschien aus beruflichen Beweggründen am letzten Untersuchungstag nicht zu den Untersuchungen.

3.3.1 Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten

Neun männliche und vier weibliche Probanden nahmen an der Studie teil.

Ihre Altersverteilung reichte von 18 bis 70 Jahre, wobei das Durchschnittsalter 51,3 Lebensjahre betrug (siehe Tabelle 1).

Von den 11 Patienten, die die Studie beendeten, waren sieben männlichen und 4 weiblichen Geschlechts. Das Alter der Probanden lag im Bereich von 18 bis 70 Jahren. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag bei 54,8, das der weiblichen bei 41,2 Jahren, das des Gesamtkollektivs bei ca. 50 Jahren.

3.3.2 Familiäre Belastung der Patienten bei ihrer Erkrankung

Bei 6 der 13 an der Studie beteiligten Patienten konnte durch die Anamnese eine erblich-familiäre Belastung seitens des ET erfragt werden. 5 männliche und 1 weibliche Testperson berichteten, daß bereits der Vater und Großvater bzw. nur der Vater oder nur der Großvater an einem klinisch-manifesten Tremor gelitten hätten.

3.3.3 Zeitpunkt der Manifestation und Dauer des ET

Ein weiblicher und ein männlicher Patient waren bereits im Alter von 3 bzw. 4 Jahren an einem deutlich sichtbaren Zittern erkrankt. Weitere 3 Personen waren deutlich unter dem 30. Lebensjahr an einem ET erkrankt. Der Erkrankungsgipfel der vor dem 30. Lebensjahr erkrankten Personen lag bei 11,6 Jahren. Die verbleibenden 8 Patienten hatten zwischen dem 49. und 65. Lebensjahr das Auftreten des Zitterns bemerkt. Das Erkrankungsalter dieser Patienten betrug im Durchschnitt 57,25 Jahre.

Bei allen Patienten war der ET seit mindestens 2 Jahren, durchschnittlich jedoch seit 11,7 Jahren klinisch deutlich ausgeprägt (Minimumzeit 2 Jahre, Maximumzeit 30 Jahre, siehe Tabelle 1).

3.3.4 Tageszeitliche Ausprägung des ET bei den Patienten

11 der 13 Probanden gaben bei der Anamnese an, daß das Zittern bei ihnen tageszeitlich konstant ausgeprägt war. Von 2 Patienten war zu erfragen, daß die Zittersymptomatik morgens am stärksten zutage trat. Eine Progredienz des Tremors wurde von keinem der Patienten angegeben.

3.3.5 Manifestation am Körper des Patienten

Bei den untersuchten Patienten war der Tremor an verschiedenen Körperpartien manifestiert. So hatten die meisten Personen ein klinisch-manifestes Zittern beider oberer Extremitäten, wie die Patienten 1 - 4 sowie 6 - 10 und 12. Der Patient 3 besaß zusätzlich zum Zittern beider Arme einen Kopftremor. Bei Patient 11 fand sich neben einem isolierten Zittern der rechten oberen Extremität auch ein Kopftremor. Bei Patient 5 zitterte isoliert nur der Kopf, bei Patient 13 nur der rechte Arm (Tabelle 3).

Tabelle 1: Daten der Patienten in Geschlecht, Alter und Gewicht

Patient Nr.	Geschlecht M / W *	Alter Jr *	Gewicht kg	Größe cm
1	M	64	82	180
2	M	69	83	168
3	M	69	89	183
4	M	60	77	185
5	W	51	56	156
6	M	19	56	169
7	M	46	72	173
8	W	18	60	149
9	W	70	68	165
10	M	63	77	173
11	W	26	55	164
12	M	56	79	171
13	M	58	90	180

M/W *: M = männlich / W = weiblich Jr * : Jr = Lebensjahre

Tabelle 2: Charakteristische Tremordaten der Patienten

Patient Nr,	Manifestat. alter (Jr *)	Tremor seit (Jr *)	Alter (Jr *)	famil.Belastung (+ / -)	Tageszeitl. Auspr.(M/K)*
1	62	2	64	+ V/GV *	M
2	49	20	69	+ GV	K
3	59	10	69	+ V	K
4	56	4	60	-	K
5	22	29	51	-	K
6	4	15	19	+ V	K
7	16	30	46	+ V	K
8	3	15	18	-	K
9	65	5	70	-	K
10	60	3	63	-	M
11	13	13	26	+ V	K
12	51	5	56	-	K
13	56	2	58	-	K

(Jr *): Jr = Jahre (V/GV *): V = Vater / GV = Großvater

(M/K)* : M = morgens / K = konstant über den Tag

Die Zuteilung der Patientennummern erfolgte randomisiert und nicht nach Gruppen gegliedert.

Tabelle 3: Manifestation des Tremors am Körper

Patient Nr.	Vom Tremor betr.Körperteil (re A / li A) *	Ausprägungsgrad des Tremors (1/2/3) *
1	re A / li A	re 2/li 1
2	re A / li A	re 3/li 3
3	re A / li A / Kopf	re 1/li 1/Kopf 1
4	re A / li A	re 2/li 2
5	Kopf	Kopf 2
6	re A / li A	re 3/li 3
7	re A / li A	re 2/li 2
8	re A / li A	re 2/li 2
9	re A / li A	re 1/li 1
10	re A / li A	re 2/li 1
11	re A / Kopf	re 2/Kopf 1
12	re A / li A	re 2/li 2
13	re A	re 2

(re A/li A)* : re A = rechter Arm / li A = linker Arm

(1/2/3)* : 1 = leicht / 2 = mäßig / 3 = schwer

Tabelle 4 : Behinderung im Alltagsleben und Berufsleben

Patient Nr.	Behinderung Alltagsleben (1/2/3) *	Behinderung Berufsleben (1/2/3) *	
1	1	als: Patentanwalt	1
2	2	Rentner	(2)
3	2	Rentner	(2)
4	2	Kameramann	2
5	1	Hausfrau	1
6	3	Bäcker	3
7	2	Metallwerker	3
8	2	Wäscherin	2
9	1	Rentnerin	(1)
10	2	Verwaltungsang.	2
11	3	Reinigungsfrau	2
12	2	Ingenieur	2
13	1	Techn.Zeichner	3

(1/2/3) *: 1 = leicht / 2 = mäßig / 3 = schwer

3.3.6 Behinderung durch den essentiellen Tremor im Alltagsleben

Im Zuge der Anamneseerhebung wurden die einzelnen Patienten vom Untersucher nach ihrer Behinderung durch die Krankheit im Alltagsleben befragt.

5 der 13 Probanden gaben an, sie empfänden nur eine geringe Behinderung im Alltag. Weitere 5 Patienten erachteten ihre Krankheit als eine nur mäßige Beschwernis im täglichen Leben. Nur 2 der befragten Personen stufen ihre Erkrankung als schwer hinderlich im Umgang mit den täglichen Dingen des Lebens ein.

Als "tägliche Dinge des Lebens" wurden Tätigkeiten wie das Halten einer Tasse und das dabei mögliche Verschütten des Inhalts und die Möglichkeit oder event. Unmöglichkeit des Auf- und Zuknüpfens einer Bluse oder eines Hemdes abgefragt.

3.3.7 Behinderung durch den essentiellen Tremor im Berufsleben

Im Rahmen der Anamneseerhebung hatten die einzelnen Probanden ihre berufliche Beeinträchtigung durch den ET im medikamentenfreien Zustand einzustufen. Wie aufgrund der unterschiedlichen beruflichen Tätigkeitsbereiche zu erwarten, wurde von Patienten, die durchwegs manuelle Arbeiten verrichten, bei denen eine größtmögliche Präzision wünschenswert ist, die krankheitsbedingte Behinderung als schwer angegeben. Andere Probanden mit unterschiedlich starkem Tremor beider oberer Extremitäten konnten ihrer Angabe nach auf die Hand ausweichen, die vom Tremor weniger befallen war und somit ihre Behinderung teilweise ausgleichen. Der Rest der Patienten erachtete das Zitterleiden als wenig gravierend im Sinne einer beruflichen Behinderung und lebt im Stadium einer guten oder teils guten Kompensation mit dem ET.

3.4. Begleitmedikation vor und während der Studie

Die Patienten wurden zur Vermeidung einer Interferenz mit einem bis dato zur Therapie ihres ET eingenommenen β -Blockers (die meisten Patienten berichteten anamnestisch von einer bisherigen zeitweisen Einnahme des β -Blockers "Dociton") gebeten, das Medikament spätestens 2 Wochen vor Beginn der Studie langsam auszuschleichen. Diese Art des Vorgehens war als Prophylaxe zur Vermeidung eines eventuell provozierbaren Angina-pectoris-Anfalls gedacht. Weiterhin durfte der Patient zwei Wochen vor und auch während der Studie weder

-- Psychopharmaka, besonders Tranquilizer und trizyklische Antidepressiva, Lithium, Barbiturate und andere β -Blocker,

welche den Tremor in seiner Ausprägung und Stärke beeinflussen hätten können, nicht einnehmen. Jeweils 12 Stunden vor der Untersuchung des Tremors durfte der Patient weder Kaffee noch Tee oder Alkohol zu sich nehmen.

3.5 Einteilung der Patienten in zwei Gruppen

Die Patienten wurden zu Beginn der Studie in zwei Gruppen randomisiert:

- die erste Gruppe erhielt in der ersten Woche 6 mg/die (3 x 2 mg/die) Spirendolol, in der zweiten und dritten Woche Placebo und in der vierten Woche 20 mg/die (morgens und abends je 10 mg) Spirendolol.
- die zweite Gruppe erhielt in der ersten Woche Placebo, in der zweiten Woche 6 mg/die (3 x 2 mg/die) Spirendolol, in der dritten Woche Placebo und in der vierten Woche 20 mg/die (morgens und abends 10 mg) Spirendolol.

3.6 Art der durchgeführten Studie

Die Wirkung des β -Blockers Spirendolol wurde im ersten Teil der Untersuchung (niedrige Dosierung von 3 x 2 mg Spirendolol/die) als "doppelblinde-placebo-kontrollierte Cross over Studie" geführt. Im zweiten Teil (2 x 10 mg Spirendolol/die) wurde die Studie "einfachblind" (Patient blind) geführt.

Durch eine derartige Handhabung der Studie kann bei der Durchführung ein "systematischer Fehler" durch verschiedene nicht erfaßbare Einflußgrößen vermindert werden. Insbesondere soll hierdurch eine Beobachtungsgleichheit bei weitgehendem Ausschluß psychologischer Einflüsse erzielt werden.

3.7 Aufklärung der Patienten

Der mündlichen Zusage an der ET-Studie ging eine ausführliche Rücksprache und ein Informationsgespräch zwischen Patient und Untersucher über den Ablauf der Untersuchung, deren Zielsetzung und etwaige Risiken und Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme des β -Blockers Spirendolol voraus.

3.8 Dauer der essentiellen Tremorstudie und Untersuchungstermine

Die ET-Studie dauerte von der Erstuntersuchung bis zur letzten Tremormessung am Patienten 6 Wochen. Vor Beginn der Studie erfolgte eine Messung, um vom Probanden einen Nullwert der Tremorstärke zu erhalten. Während der Studie, d.h. unter Therapie mit dem Wirkstoff Spirendolol bzw. mit Placebo wurde das Zittern jeweils am 7. Tag, am 14. Tag, am 21. Tag und am 28. Tag gemessen.

3.9 Untersuchungsparameter für den Tremor

Der Tremor wurde anhand folgender Kriterien untersucht:

- Klinische Beurteilung durch den Untersucher
- Schriftprobe (3 Zeilen)(*)
- Zeichnen eines Striches in der Mitte zweier paralleler Striche, Ziehen einer Linie auf einem vorgezeichneten Strich und Zeichnen einer Spirale.(*)
- Befragung des Patienten bezüglich seiner Behinderung im Alltagsleben.
- Beurteilung des Tremors durch den Patienten selbst.
- Untersuchung mittels 3-axialer Accelerometrie

(*) Diese Tests wurden 3mal ausgeführt; die beste Ausführung wurde bewertet.

3.9.1 Weitere Untersuchungsparameter der Tremorstudie

- a) Messung der Pulsfrequenz am sitzenden Patienten
- b) Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks am sitzenden Patienten
- c) Laboruntersuchungen:
 - 1) Großes und kleines Blutbild
 - 2) Serumblutwerte Harnstoff, Kreatinin, SGOT, SGPT, Alkalische Phosphatase, Ges. Bilirubin, Mineralstoffe wie Natrium, Kalium, Chlorid, sowie Harnsäure, Ges. Cholesterin und Blutzucker (pp).
 - 3) Der Urin der einzelnen Probanden wurde auf Eiweiß, Glucose, Urobilinogen, Epithelzellen, Erythrozyten, Leukozyten sowie auf Bakterien untersucht.
- d) Extremitäten- und Brustwand-EKG-Ableitungen

3.10 Schema des Studienablaufs

Pat.-Gruppe A:	6mg Spir.	Plac.	Plac.	20mg Spir.	
Pat.-Gruppe B:	Plac.	6mg Spir.	Plac.	20mg Spir.	
Tag:	0	7	14	21	28

Untersuchung des					
Tremors	+	+	+	+	+
Blutdruck und Puls	+	+	+	+	+
EKG	+				+
Labor	+				+

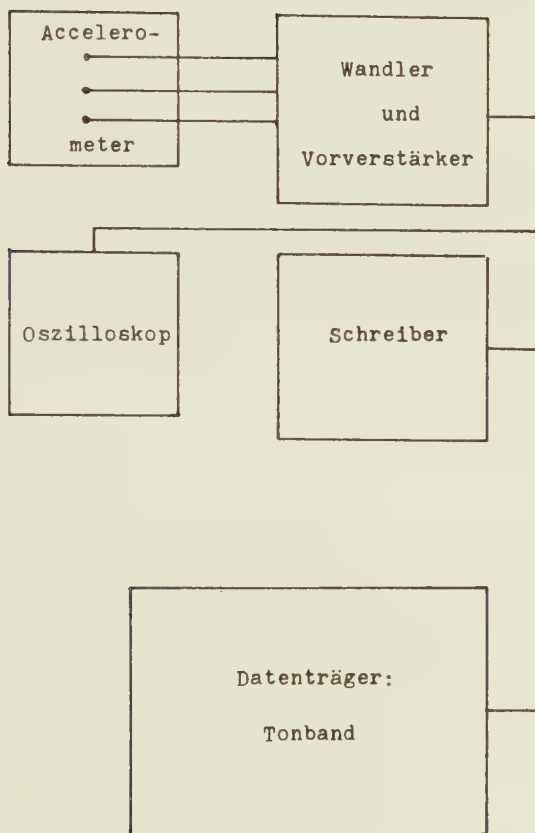
Erläuterung: Spir.= Spirendolol

Plac.= Placebo

4.0 Praktische Versuchsdurchführung der ET-Studie

Zunächst wird der Geräteaufbau zur Tremormessung dargestellt, anschließend wird im einzelnen auf die Durchführung der Tremorstudie eingegangen.

4.1 Geräteaufbau zur Tremormessung

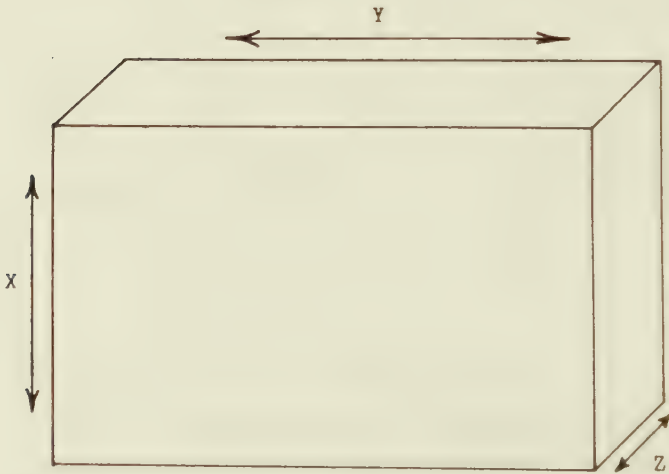


4.2 Meßprinzip zur Erfassung des Tremors

Zur Registrierung des ET am Patienten wurde ein sogenanntes "Accelerometer" verwendet.

Dieses Accelerometer, auch Drei-Achsen-Aktivitätssensor genannt, diente der Erfassung von Bewegungen in drei möglichen Freiheitsgraden.

Die Bewegungsrichtungen, die vom Accelerometer erfaßt werden konnten, sollen an Hand einer kurzen Skizze veranschaulicht werden:



3 - Achsenaktivitätssensor

Bei den angesprochenen möglichen Bewegungen in den drei Richtungen (x,y,z) wird das Ausmaß der einzelnen Bewegung vom Accelerometer durch das Maß der Beschleunigung (gemessen in Meter/Sekunde (m/s)) gemessen. Dabei zerlegt der Aktivitätssensor eine durch den Patienten verursachte Zitterbewegung in drei Bewegungskomponenten x, y und z und mißt dann die jeweilige Einzelbeschleunigung in einer der Richtungen x, y oder z.

Diese hieraus resultierenden drei Signale der drei verschiedenen Achsen können dann getrennt oder gleichzeitig weiterverarbeitet werden.

Im Falle der essentiellen Tremorstudie wurden die drei Beschleunigungskomponenten einer Einzelbewegung getrennt einem Impedanzwandler zugeführt. (Der Impedanzwandler paßt den hochohmigen Sensor an gebräuchliche Eingänge an). Vom Wandler wurden die drei Beschleunigungssignale einem Tonband zugeleitet und mit einer Aufnahmegeschwindigkeit von 19 cm/sec aufgezeichnet.

Gleichzeitig wurden die drei besagten Signale von einem Schreiber in Form einer Kurve ausgedruckt. Diese Kurve veranschaulichte auf einfache Art und Weise die Stärke des Tremors beim einzelnen Probanden und diente gleichzeitig als optische Kontrollmöglichkeit in Bezug auf Art und Qualität des vom Accelerometer aufgenommenen Signals.

4.2.1 Typ des verwendeten Accelerometers

Der bei der ET-Studie zur Messung des Tremors eingesetzte Aktivitätssensor wird von der Firma Zak GmbH (Psychologische und physiologische Geräte) hergestellt. Mittels eines eingebauten Filters konnte der Frequenzgang des Sensors beeinflußt werden. Der Meßbereich wurde im Fall der vorliegenden Studie fest auf 0,5 - 200 Hz eingestellt und umfaßte so auch den für die Erkennung des Tremors wichtigen Bereich von 5 - 10 Hz, in dem sowohl der juvenile als auch der senile essentielle Tremor angesiedelt sind.

4.2.2 Anlegen des Accelerometers am Patienten

Das Accelerometer wurde bei den Patienten, die einen Tremor der oberen Extremitäten hatten, auf die Handrücken- in die Mitte des distalen Bereichs der Ossa metacarpalia 3/4 vor die Fingergrundgelenke 3/4 montiert. Die Befestigung erfolgte mittels eines Klebebands. Den Patienten mit einem essentiellen Tremor des Kopfes wurde der Sensor auf die Mitte der Stirn geklebt. Der Unterrand des Accelerometers befand sich dabei in Höhe beider Augenbrauen des Patienten.

4.2.3 Meßpositionen der Patienten bei der Accelerometermessung

Nachdem der Accelerometer an der für den jeweiligen Patienten spezifischen Meßposition montiert war, nahm der Proband eine spezielle und definierte Stellung seiner oberen Extremität (-en) oder seines zitternden Kopfes ein, in der der Tremor maximal zur Ausprägung kam. Diese Position des stärksten Zitterns war zu Beginn der ET-Studie am Patienten durch probeweises Einnehmen verschiedener Stellungen des jeweils zitternden Körperteils ausfindig gemacht worden. Jede Accelerometermessung wurde am stehenden Patienten durchgeführt. Bei Zittern beider oberer Extremitäten hielt der Proband die beiden Arme in einer 90°-Abduktionsstellung gestreckt vor den Oberkörper; einige der Patienten winkelten die Unterarme in der vorstehend beschriebenen Position noch zum Körper bei gleichzeitiger Supination oder Pronation der Hände. All diese Stellungen standen bei jeder Untersuchung unter der Maxime: "Erreichung eines maximalen Tremors des jeweils betroffenen Körperteils". Auch Personen mit einem Zittern ihres Kopfes nahmen eine Stellung mit stärkster Tremorausprägung ein und hielten den Kopf entweder gerade oder mehr oder weniger geneigt zur Seite. War das Zittern an den Armen nur einseitig oder aber auch beidseitig, jedoch ungleich stark ausgeprägt, so wurden in jedem Falle beide Extremitäten in die jeweilige spezifische Meßposition gebracht, gemessen wurde jedoch die Tremoraktivität immer nur an der stärker befallenen Seite.

Tabelle 6): Während der Accelerometrie eingenommene Haltepositionen der Extremitäten oder des Kopfes zur Messung des ET

Patient (Nr.)	Halteposition	Messung (re/li/Kopf)
1	90° horizontale Abduktion im Schultergelenk + 60° Adduktion im Ellenbogengelenk	Rechts
2	90° horizontale Abduktion im Schultergelenk + 100° Adduktion im Ellenbogengelenk	Links
3	Kopftremor	Kopf rechts geneigt
4	90° horizontale Abduktion im Schultergelenk + Ellenbogen gestreckt	Rechts
5	Kopftremor	Kopf gerade
6	90° horizontale Abduktion im Schultergelenk + Ellenbogen gestreckt	Links
7	gleich wie Patient Nr.6	Links
8	" " " "	Rechts
9	" " " "	Rechts
10	" " " "	Rechts
11	" " " "	Links
12	" " " "	Rechts
13	" " " "	Rechts

Eine umfassende Darstellung der von den einzelnen Patienten eingenommenen Positionen der Extremitäten oder des Kopfes zur Messung des ET mit dem Accelerometer gibt Tabelle 6 auf der vorherigen Seite wieder.

4.3 Accelerometermessung am Patienten

Die Messung zur Registrierung des ET wurde pro Untersuchungstag dreimalig durchgeführt. Gemessen wurde der Tremor

- jeweils für die Zeitdauer einer Minute, gemessen von dem Zeitpunkt an, an dem der Patient seine ihm eigentümliche Untersuchungshaltung eingenommen hatte.
- Zwischen den Meßzeiten lag jeweils eine Pause von 2 Minuten, in der sich der Patient von der verrichteten Haltearbeit erholen konnte.

4.4 Klinische Beurteilung des Tremors

Es wurde differenziert, ob der am Patienten beobachtbare Tremor ein Aktions- oder ein Haltetremor oder beides in Kombination miteinander ist.

4.4.1 Beurteilung des Aktionstremors

Hier wurde der Patient aufgefordert, seine Arme in 90°-Abduktion im Schultergelenk vor den Oberkörper zu halten. Sodann erfolgte die Beurteilung der Gesamttremoramplitude, gemessen in Millimeter, sowie die Stärke des Haltetremors (Graduierung: leicht/mäßig/stark) und die Variabilität (Tremor intermittierend/konstant).

4.4.2 Beurteilung des Tremors durch den Patienten

Zu diesem Punkt gab der Patient selbst ein Urteil über die Stärke seines Zitterns und deren Änderung seit Beginn der ET-Studie und damit seit Behandlung mit dem β -Blocker Spirendolol ab. Gefordert war hier die Einordnung auf einer freigewählten Skala, die nach rechts ein stärkeres und nach links ein schwächeres Zittern angab.

Tremor im Alltagsleben: (Befragung des Patienten)

Aus einer Tasse trinken:

- | | |
|---|----------------------------|
| . mühelos | ☐ 0 |
| . leichtes Zittern, noch kein Verschütten | ☐ 1 |
| . mässiges Zittern, häufig Verschütten | ☐ 2 |
| . unmöglich | ☐ 3 |

Suppe mit dem Löffel essen:

- | | |
|---|----------------------------|
| . mühelos | ☐ 0 |
| . leichtes Zittern, noch kein Verschütten | ☐ 1 |
| . mässiges Zittern, häufig Verschütten | ☐ 2 |
| . unmöglich | ☐ 3 |

Auf- und Zuknöpfen mit einer Hand:

- | | |
|--|----------------------------|
| . mühelos | ☐ 0 |
| . leichtes Zittern, Knöpfen aber ungestört | ☐ 1 |
| . mässiges Zittern, Knöpfen erschwert | ☐ 2 |
| . unmöglich | ☐ 3 |

4.4.3 Beurteilung des Tremors im Alltagsleben

Das auf der vorhergehenden Seite abgebildete Schema soll die Problematik des oben genannten Punktes "Befragung des Patienten bezüglich einer Behinderung im Alltagsleben" verdeutlichen.

4.5 Optische Kontrollen der Tremorstärke:

4.5.1 Schreibprobe des Patienten

Als nächsten Untersuchungsschritt absolvierte der Patient eine standardisierte Schreibprobe. Dieser Test diente als eine weitere "optische" Kontrollmöglichkeit über die Tremorstärke beim Patienten. So konnte der Untersucher sehr präzise sehen, inwieweit das Schreibvermögen des einzelnen Patienten durch den ET beeinträchtigt war, d.h. ob es dem Patienten noch möglich war, einen für den Untersucher gut leserlichen Satz zu schreiben und/oder ob sich das Schreibvermögen nach Gaben unterschiedlich hoher Dosen von Spirendolol gebessert hatte.

Der Patient wurde gebeten, folgende Sätze trotz Zitterns so gut als möglich nachzuschreiben:

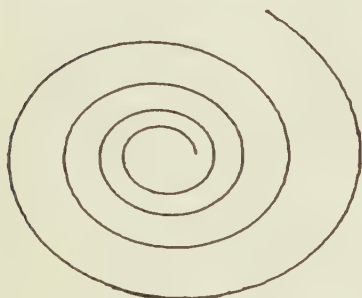
"Heute ist endlich wieder blauer Himmel. Wir hoffen, daß es lange so bleibt, damit die Kinder wieder zum Baden gehen können".

Bei einem sehr stark ausgeprägten Tremor und der damit verbundenen Schwierigkeit oder auch Unmöglichkeit, leserliche Worte zu schreiben, ließ der Untersucher nur den ersten Satz schreiben und brach dann die Schreibprobe ab. Dieser Modus mußte bei Patient Nr. 2 angewendet werden. Alle anderen Probanden waren in der Lage, die Schreibprobe mehr oder weniger gut leserlich zu absolvieren.

4.5.2 Zeichenaufgabe: Spiralen

Hier mußte der Patient Spiralen in etwa der Art wie jene, die unten abgebildet ist, nachzeichnen. Das Zeichnen sollte freihändig, d.h. ohne Auflegen des Arms auf die Unterlage, geschehen.

Zeichnen Sie dreimal eine Spirale wie vorgezeichnet:



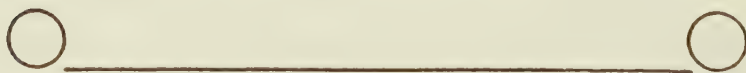
4.5.3 Zeichenaufgabe: Linien (3-malige Ausführung)

Anschließend zog der Patient mit dem Zeichenstift zwischen zwei vorgegebenen Linien, die einen Abstand von ca. 5mm hatten und ca. 25cm lang waren, einen Strich. Dieser Strich sollte in der Mitte der beiden vorgezeichneten Linien liegen, möglichst gerade sein und diese nicht berühren. Dabei waren dem Patienten eine bogenförmige, eine wellenförmige und eine Zickzack-Linie vorgegeben; der Patient mußte diese Übung dreimal in der geschilderten Art und Weise, wie unten abgebildet, durchführen.



4.5.4 Zeichenaufgabe: Nachziehen einer Linie

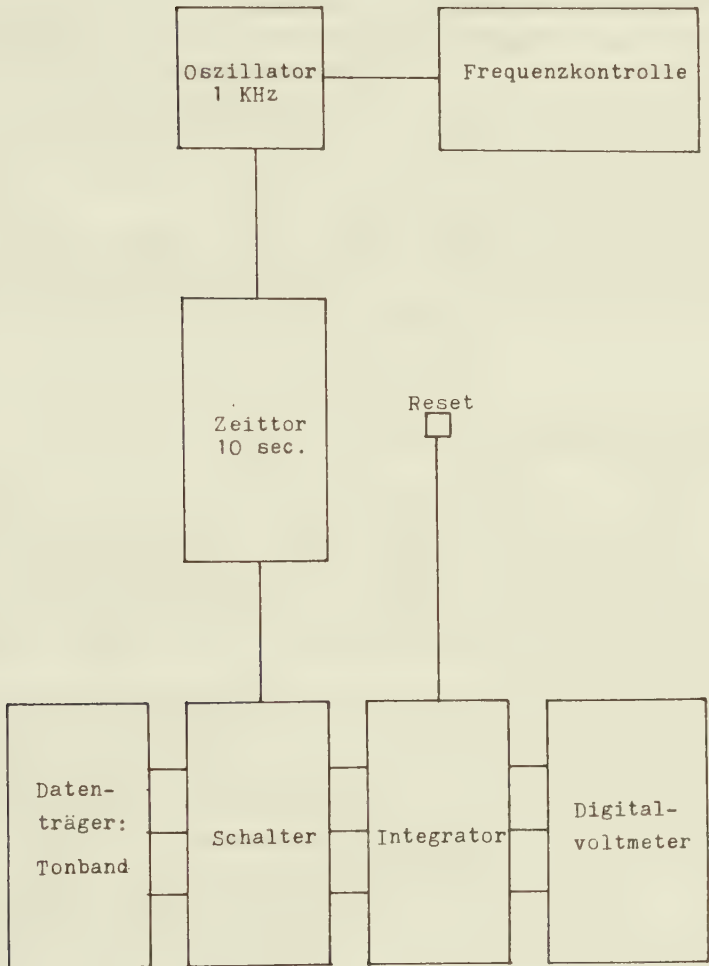
Hier mußte der Patient auf einer vorgezeichneten Linie einen Strich ziehen, der möglichst gerade zu sein hatte.



4.6 Puls und Blutdruckmessung

An jedem der fünf Untersuchungstermine wurde bei jedem Probanden in Ruhe im Sitzen der Puls und der Blutdruck gemessen.

5.0 Geräteaufbau zur Auswertung der Accelerometermessung (Skizze)



5.1. Auswertung der Accelerometermessung mit einem Voltmeter und einem Integrator

Die bei jeder Untersuchung eines Patienten auf Tonband aufgezeichneten Beschleunigungssignale des Accelerometers, hervorgerufen durch die Zitterbewegung des Patienten, wurden im Anschluß an die praktische Durchführung der ET-Studie an den einzelnen Probanden mittels eines Integrators und eines Voltmeters, das in Reihe mit letzterem geschaltet war, ausgewertet. Ein Zeittor war in die Geräteanordnung so integriert, daß ein gewünschter Meßabschnitt auf dem Tonband mit einer bestimmten und eingestellten Zeitdauer zur Auswertung freigegeben wurde: Das Zeittor gab nach Anlauf des Tonbands einen Integrationsbereich von 10 Sekunden Dauer frei. Die in dieser Zeitspanne aufgezeichneten Signale wurden mit dem Voltmeter als Spannungswert im Millivoltbereich abgenommen und notiert.

5.1.1 Funktionsweise des Integrators

Die von dem auf die Patientenhand geklebten Accelerometer aufgenommenen Beschleunigungssignale ergeben in den drei möglichen Bewegungsrichtungen des Raumes aneinandergereiht für jede der Richtungen (x/y/z) eine in unterschiedlicher Höhe verlaufende geometrische Kurve. Unter dieser Kurve befindet sich nach mathematischen Grundregeln eine definierte Fläche bestimmter Größe (Integral).

Diese Fläche kann nun als Integration der Kurve exakt bestimmt werden. Im Falle der essentiellen Tremorstudie geschah dies mittels eines Integrators, der als Summe der drei integrierten Beschleunigungskurven drei verschiedene, den jeweiligen drei Bewegungskomponenten einer Zitterbewegung eines Patienten entsprechende Spannungswerte aus einem bereits erwähnten Zeitintervall von 10 Sekunden angab, die dann mit dem Voltmeter abgenommen wurden.

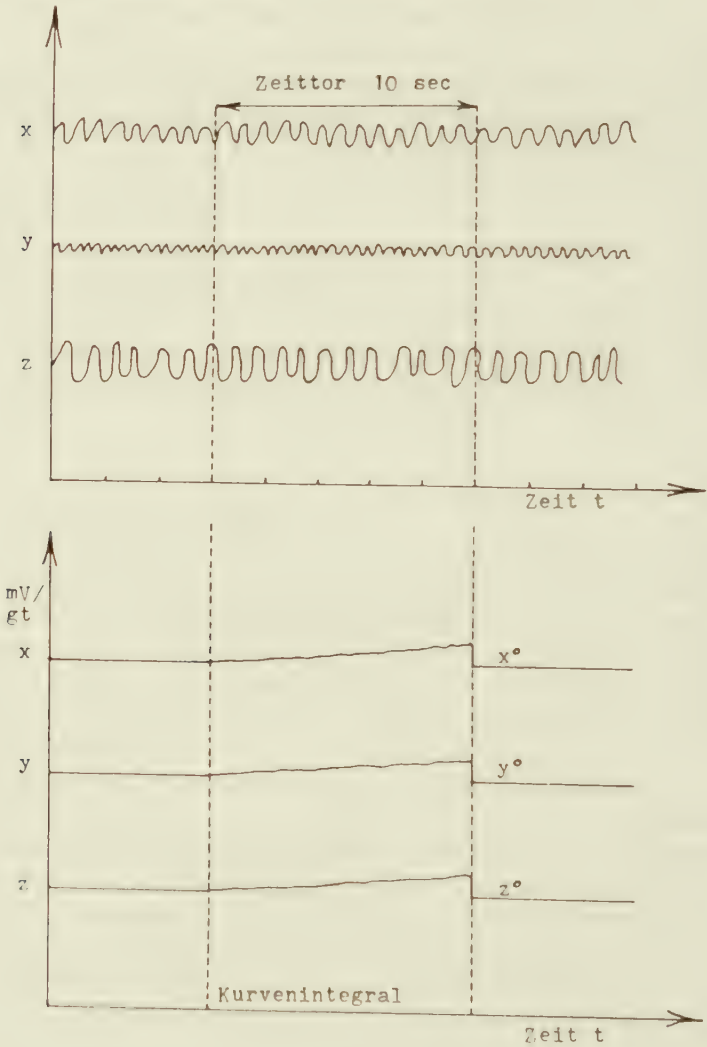
Dieses Verfahren ermittelte, da jede Accelerometriemessung dreimal durchgeführt wurde, pro Patient und Untersuchung drei verschiedene Spannungswerte pro Bewegungsrichtung.

5.1.2 Berechnung der Einzelwerte aus der Accelerometermessung

Der Mittelwert M für die Beschleunigungskurven der drei Bewegungsrichtungen wurde aus den Einzelspannungswerten nach folgender mathematischer Formel berechnet:

$$M = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$$

Skizze 1: Graphische Darstellung des Auswertungsprinzips
der Accelerometermessung



5.1.3 Prinzip bei der Auswertung mit einem Integrator

Der Auswertung der aufgezeichneten Tremorkurven wurde folgendes Prinzip zugrunde gelegt:

Die mittels Accelerometer aufgezeichneten Schwingungskurven des ET beim Patienten beinhalten, unter dieser Kurve eine streng definierte Fläche, die vor der Teilnahme des Patienten an der ET-Studie einen bestimmten angenommenen Ausgangswert (Nullmessung) einnimmt. In der Annahme, der verabreichte Wirkstoff Spirendolol wirkt auf den ET im Sinne einer Tremorreduktion, ist eine Abnahme der Fläche unter der aufgezeichneten Tremorkurve zu erwarten. Der entsprechende Integrationswert würde dann einen kleineren Flächensummenwert angeben, der unter dem Ausgangswert liegt.

Hingegen wird angenommen, daß unter Gabe von Placebo keine Änderung des Integrationswertes eintritt.

Ist trotz regelmäßiger Einnahme des Medikaments jedoch keine Tremorverminderung meßbar und kann diese vom Patienten auch rein subjektiv nicht angegeben werden, so liegen die ausgewerteten Tremordaten aus den verschiedenen Untersuchungsterminen entweder im Niveau der "Nullmessung" oder auch darüber im Sinne einer sogar resultierenden Tremorverstärkung, die z.B. aus einer gewissen Erwartungshaltung des Patienten auf eine sich einstellende Wirkung der eingenommenen Kapseln, die dann aber doch ausgeblieben ist, resultieren kann. Die vom Integrator berechneten Flächensummen sind in diesem Fall gleich oder größer der angegebenen Werte der Nullmessung.

5.2 Auswertung des Parameters "Klinische Beurteilung des Tremors"

Dieser Untersuchungsparameter wurde ausgewertet, indem die über den gesamten Verlauf der ET-Studie erhobenen Einzelbeurteilungen zur Verifizierung einer Besserung oder Verschlechterung der ET nebeneinander gestellt und verglichen wurden.

5.3 Auswertung der standardisierten Schreibprobe

Die fünf standardisierten Schreibproben, die der Patient im Laufe der ET-Studie absolvierte, wurden untereinander im Vergleich im Sinne einer sichtbaren Besserung, einer Verschlechterung oder eines Gleichbleibens des ET ausgewertet. Die einzelnen Schriftproben wurden in zufälliger Reihenfolge einer in Bezug auf die ET-Studie objektiven, d.h. über den Sinn der Studie nicht informierten Person vorgelegt. Diese hatte zu beurteilen, ob sich im Laufe der Studie irgendeine Veränderung des Schriftbildes zum Positiven oder Negativen seitens des ET beim einzelnen Patienten ergeben hatte.

5.4 Auswertung "Tremor im Alltagsleben"

Dieser Punkt der Untersuchung wurde daraufhin beurteilt, ob der Patient eine subjektiv verspürte Besserung seines Zitterns bei der Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten angeben konnte.

5.5. Auswertung der erstellten Zeichnungen

1) Auswertung "Zeichnen dreier Spiralen"

Hier wurde jeweils die beste der drei pro Untersuchungstag gezeichneten Spiralen im Sinne einer verbesserten Zeichenfähigkeit ausgewählt und mit den jeweils besten Spiralen der anderen Voruntersuchungen verglichen.

2) Auswertung "Zeichnen zwischen zwei vorgegebenen Linien"

3) Auswertung "Zeichnen eines Strichs auf einer Linie"

Die beiden zuletzt genannten Untersuchungsschritte wurden im Sinne des geschilderten Punktes 1) ausgewertet.

5.6 Bewertung "Puls und Blutdruckmessung"

Bei diesem Untersuchungsparameter wurden die Puls- und die Blutdrucksituation des Patienten auf signifikante Veränderungen, insbesondere im Sinne einer β 1-Rezeptor blockierenden Wirkung, untersucht.

6.0 Ergebnisse der Studie:

Wirkung des Medikaments "Spirendolol" auf den essentiellen Tremor

6.1 Ergebnisse der Accelerometermessung

Vorbemerkung:

Bei 11 von 13 Patienten liegt der Accelerometermeßwert der ersten Untersuchung (= Kontrolluntersuchung vor Beginn der ET-Studie) leicht oder erheblich unter dem niedrigsten Wert, der in den folgenden Wochen der essentiellen Tremorstudie gemessen wurde.

Entweder liegt hier ein systematischer Meßfehler vor, oder die Einnahme des Medikaments, seien es Placebo oder Wirkstoff, führte zu einem grundsätzlich höheren Tremoramplitudenniveau. In den folgenden Ausführungen werden deshalb lediglich die vier Werte miteinander verglichen, die unter Einnahme der Kapseln während der ET-Studie erhoben wurden und nur über die Meßwerte 2, 3,

4 und 5 diskutiert. Der Meßwert 1 entspricht dem Wert, der während der Eingangsuntersuchung im "Stadium 0" der Studie erhoben wurde.

Als wirksam wurde der Wirkstoff angesehen, wenn der Summenvektor der einzelnen Bewegungskomponenten der Zitterbewegung im dreidimensionalen Raum nach einwöchiger Einnahme von entweder 6 oder 20 mg Wirksubstanz niedriger lag als der Summenvektor, der nach einwöchiger Einnahme von Placebo gemessen wurde.

Hieraus ergibt sich folgendes Resultat:

Patient 1: Unvollständige Meßreihe (5. Wert fehlt): negativ.

Patient 2: Summenvektor nach Einnahme von 6 und 20 mg deutlich unterhalb derer nach Placeboeinnahme.

Patient 3: Summenvektor nach Einnahme von 6 mg fraglich unterhalb des Placebowertes, Summenvektor nach Einnahme von 20 mg Wirksubstanz eindeutig unterhalb des Placebowertes.

Patient 4: Insgesamt negativ! (Keine Änderung des Summenvektors unter Einnahme der Wirksubstanz).

Patient 5: Summenvektor nach Einnahme von 6 mg unterhalb des Placebowertes, Summenvektor nach Einnahme von 20 mg Spirendolol eindeutig unterhalb des Placebowertes.

Patient 6: Insgesamt negativ! (Keine Änderung des Summenvektors unter Einnahme der Wirksubstanz).

Patient 7: 6 mg führten zu keiner Änderung des Meßwertes. Summenvektor nach Einnahme von 20 mg unterhalb des Placebowertes.

Patient 8: Wie Patient 7 positives Meßergebnis im Sinne einer Tremor-reduktion bei der Einnahme von 20 mg Wirkstoff.

Patient 9: Reduktion des Summenvektors bei 6 mg und 20 mg Einnahme von Spirendolol.

Patient 10: Gleich wie Patient 7: Reduktion des Summenvektors bei der Einnahme von 20 mg Wirkstoff.

Patient 11: Fraglich positiv bei der Einnahme von 6 mg, positiv bei der Einnahme von 20 mg Spirendolol.

Patient 12: Entfällt

Patient 13: Positiv bei der Einnahme von 20 mg Spirendolol.

Zusammenfassung:

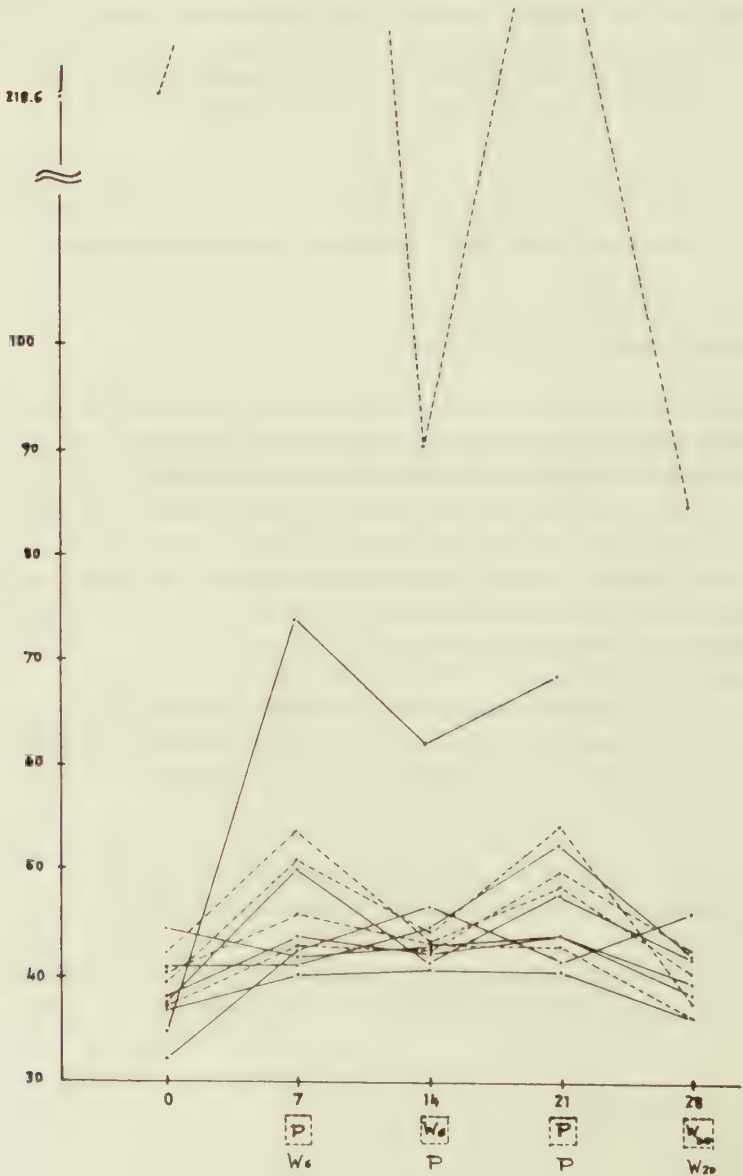
Bei 3 Patienten reduzierte sich der Summenvektor unter Einnahme von 6 mg Wirkstoff eindeutig unter den Wert der Placeboeinnahme. Bei 9 Patienten reduzierte sich der Summenvektor nach Einnahme von 20 mg Spirendolol unter die Werte, die während der vorhergehenden 3 Wochen gemessen wurden.

Bei zwei weiteren der oben erwähnten Patienten ergab sich eine fragliche Reduktion der Summenvektorstärken bei der Einnahme von 6 mg und außerdem eine Reduktion der Placebowerte.

Bei 2 von 11 Patienten zeigten die Auswertungen keine Veränderung, weder zum Positiven noch zum Negativen im Sinne einer Medikamentenwirkung.

6.1.1 Graphische Darstellung der Accelerometerergebnisse

Patientenkollektiv 1 + 2



6.2 Ergebnisse der "Klinischen Beurteilung des Tremors"

Hier ging es darum, zu beurteilen, ob beim einzelnen Patienten ein Halte-Aktionstremor vorhanden und wie stark dieser jeweils ausgeprägt war.

Als Ergebnis nahm bei allen Patienten der Halte-Aktionstremor unter Gabe der Höchstdosierung von Spirendolol in seiner Stärke minimal ab, blieb aber in der Ausprägungsart grundsätzlich erhalten blieb.

6.3 Ergebnisse "Tremor im Alltagsleben"

Bei diesem Beurteilungsparameter konnten nur die Patienten Nr. 2 und Nr. 7 von einer spürbaren Besserung berichten, die es ihnen wieder halbwegs ermöglichte, Knöpfe auf- und zuzumachen und aus einer Tasse zu trinken (wenn auch mit leichtem Verschütten), was vorher wegen des starken Verschüttens überhaupt nicht möglich war. Diese angesprochene Besserung setzte nur unter Einnahme von 20 mg Wirksubstanz ein und hielt auch während deren Einnahme an.

Alle anderen Patienten konnten zu diesem Punkt von keiner Besserung während der ganzen Studiendauer berichten.

6.4. Ergebnisse "Subjektives Empfinden des Tremors"

Dieses Bewertungskriterium korrelierte am schlechtesten im Vergleich zu den großteils positiven Veränderungen in der Accelerometrie. So berichteten viele Probanden unter Gabe von 6 mg Spirendolol und sogar unter Einnahme von Placebo von einer Besserung des persönlichen Befindens, obwohl dann unter Medikation von 20 mg Wirkstoff keine weitere Besserung des vorher schon verbesserten Befindens eintrat. Andere Patienten wiederum gaben eine Besserung nur unter Placeboeinnahme

an und verspürten paradoxerweise eine Verschlechterung ihres Befindens im Bezug auf den Tremor unter Wirkstoffgabe.

6.5. Ergebnisse "Schrift- und Zeichenübungen"

Beinahe bei allen Patienten, die eine Reduktion des Summenvektors in der Accelerometrie bei Einnahme von 20 mg Spirendolol zeigten, war das Schriftbild, die Strichzeichnung sowie das Spiralzeichnen besser oder deutlich besser.

Am ausgeprägtesten war diese Besserung bei Patient Nr. 2 und Patient Nr. 7. An dieser Stelle sollen unten nun Bilder aus der Studie mit den Schrift- und Zeichenübungen der Patienten Nr. 2 und Nr. 7 gezeigt werden. Diese Bilder veranschaulichen die sichtbare Besserung des ET und die damit verbundene eindeutige Verbesserung der Fähigkeit, zeichnen und schreiben zu können, im Fortgang der ET-Studie. Die Bilderserien entstanden in für beide Patienten entsprechenden Untersuchungsintervallen - sowohl von der zeitlichen Abfolge wie auch von der Höhe der verabreichten Wirkstoffdosen. Es folgen zunächst die Bilder von Patient 2.

Schreiben Sie folgenden Satz:

Heute ist endlich wieder blauer Himmel. Wir hoffen, dass
es lange so bleibt, damit die Kinder wieder zum Baden
gehen können.

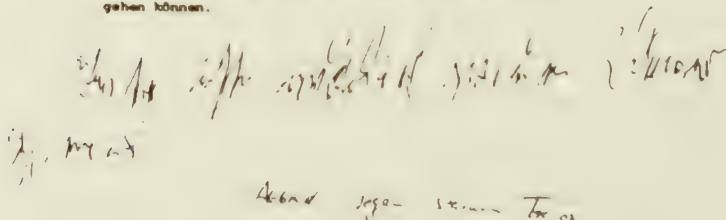


Bild 1: Es zeigt das Schriftbild des Patienten Nr. 2 nach Ablauf der ersten Untersuchungswoche, in der dem genannten Patienten Placebokapseln verabreicht wurden.

Schreiben Sie folgenden Satz:

Heute ist endlich wieder blauer Himmel. Wir hoffen, dass
es lange so bleibt, damit die Kinder wieder zum Baden
gehen können.

Heute ist endlich wieder blauer
Himmel

Bild 2: Im Bild 2 ist eine Besserung des Schriftbildes, der letzten
Untersuchungswoche der ET-Studie entnommen, zu sehen. Hier nahm der
Patient den Wirkstoff Spirendolol in der Höchstdosierung von 20 mg/
die ein.

Die folgenden Bilder 3 und 4 zeigen die Spiralzeichnungen des glei-
chen Patienten. Beide Bilder wurden, entsprechend den vorher gezeig-
ten, der 1. und 5. Untersuchungswoche entnommen, in denen, wie eben-
so bereits oben angeführt, Placebo bzw. Wirksubstanz in Höchstdosie-
rung von 20 mg/die verabreicht wurden.

Auch in diesen beiden Bildern ist gut sichtbar, daß die Behandlung
des bestehenden ET mit dem β -Blocker Spirendolol mit 20 mg eine Ver-
besserung der individuellen Zeichenfähigkeit des Patienten erbrachte.

Zeichnen Sie dreimal eine Spirale wie rechtsgezeigt:



Bild 3:

Zeichnen Sie dreimal eine Spirale wie rechtsgezeigt:

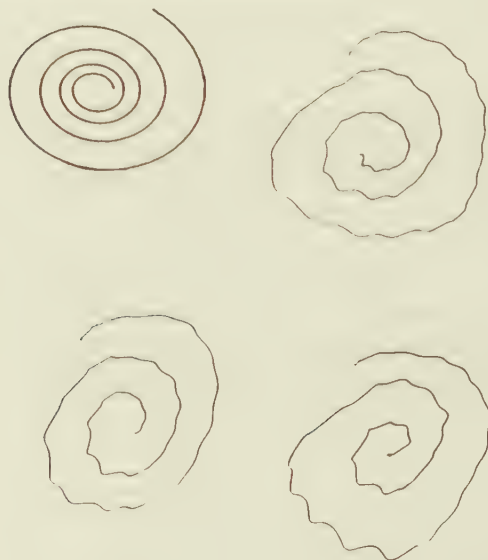
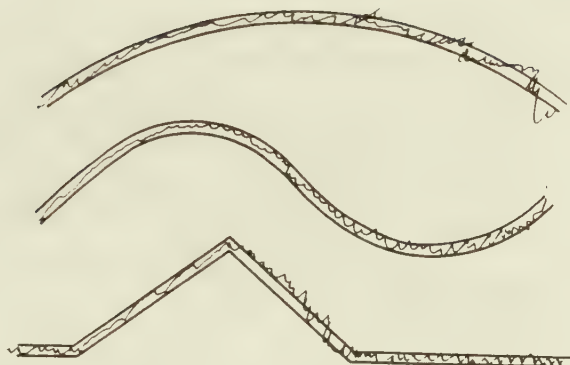


Bild 4:

Zeichnen Sie einen Strich
in der Mitte beider Linien
ohne diese zu berühren.



Zeichnen Sie mit Rotstift
einen Strich genau auf
dieser Linie.



Bild 5:

Zeichnen Sie einen Strich
in der Mitte beider Linien
ohne diese zu berühren.



Zeichnen Sie mit Rotstift
einen Strich genau auf
dieser Linie.



Bild 6:

Gleiches im Sinne des zu den Bildern 1 - 4 Gesagten gilt für die Strichzeichnungen zwischen zwei vorgegebenen Linien und einer geraden Linie (Bild 5 und 6). Auch hier ist eine Besserung der Federführung des Patienten unter 20 mg Spirendolol eindeutig sichtbar. Hingegen war die Besserung der Schrift- und Zeichenfähigkeit unter Gabe von 6 mg Spirendolol, der niedrigen Dosierung also, in der Regel gering oder gar nicht ausgeprägt.

Beispiel Patient 7:

Bild 7, 9 und 11 stammen aus der Phase der ET-Studie, in der dem Patienten Placebo verabreicht wurde (Ablauf 1. Woche), die Bilder 8, 10 und 12 aus der 20 mg/die Einnahmephase der 5. und letzten Woche der ET-Studie.

Diese Bilderfolge zeigt wiederum die Besserung des Krankheitsbildes und der damit verbundenen Besserung der Schrift- und Zeichenfähigkeit beim Patienten in der letzten Behandlungswoche im Vergleich zur angesprochenen Placebophase.

Wie beim vorher angeführten Probanden war unter Einnahme von 6 mg/die Wirksubstanz keine Besserung des Krankheitsbildes und der Schreib- und Zeichenfähigkeit zu verzeichnen.

Schreiben Sie folgenden Satz:

Heute ist endlich wieder blauer Himmel. Wir hoffen, dass
es lange so bleibt, damit die Kinder wieder zum Baden
gehen können.

Heute ist endlich
wieder blauer Himmel

Bild 7:

Schreiben Sie folgenden Satz:

Heute ist endlich wieder blauer Himmel. Wir hoffen, dass
es lange so bleibt, damit die Kinder wieder zum Baden
gehen können.

Heute ist endlich wieder blauer
Himmel. Wir hoffen, dass
es lange so bleibt.

Bild 8:

Zeichnen Sie dreimal eine Spirale wie vorstehend:

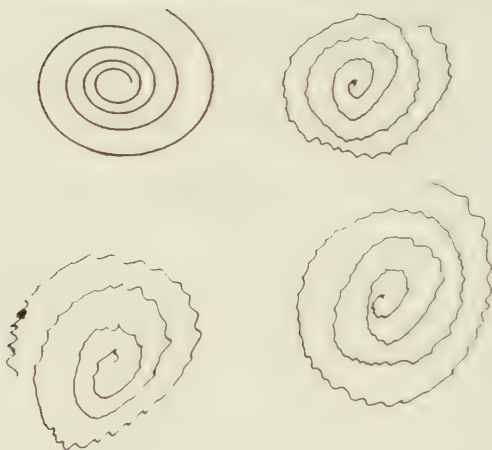


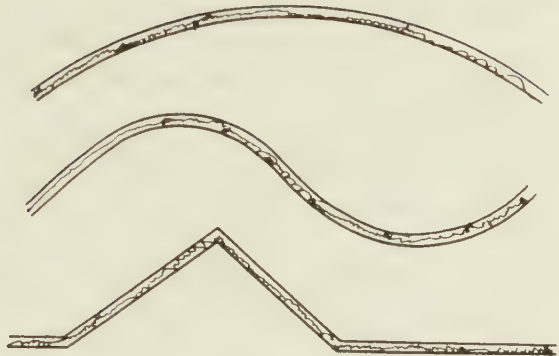
Bild 9:

Zeichnen Sie dreimal eine Spirale wie vorstehend:



Bild 10:

Zeichnen Sie einen Strich
in der Mitte beider Linien
ohne diese zu berühren.

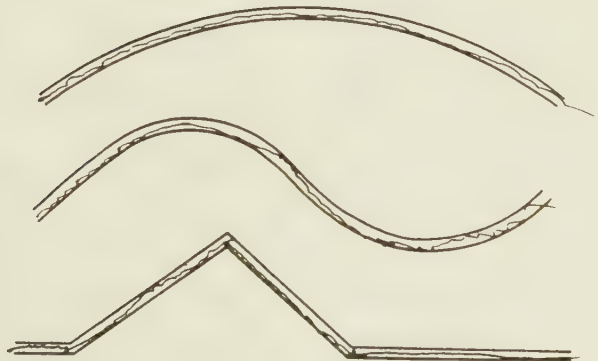


Zeichnen Sie mit Bleistift
einen Strich genau auf
dieser Linie.



Bild 11:

Zeichnen Sie einen Strich
in der Mitte beider Linien
ohne diese zu berühren.



Zeichnen Sie mit Bleistift
einen Strich genau auf
dieser Linie.



Bild 12:

6.6 Ergebnisse "Puls und Blutdruckmessungen"

Tabelle : Blutdruckwerte über den Zeitverlauf der Studie

Pat.Nr.	RR - U 1	-U 2	-U 3	-U 4	-U 5
1	125/80	130/80	130/90	130/90	-----
2	135/90	140/95	140/90	140/90	140/85
3	140/90	140/90	145/95	140/90	130/75
4	130/85	140/90	140/95	140/95	140/90
5	140/90	135/85	140/90	140/90	140/90
6	120/80	120/80	120/75	120/75	120/75
7	140/80	140/80	140/85	140/80	140/80
8	130/80	140/90	140/90	140/90	140/85
9	130/90	125/85	125/85	135/85	135/85
10	150/90	145/90	145/90	150/90	145/90
11	130/90	135/90	135/90	135/90	130/90
12	170/105	165/110	Abbruch der Studie wegen NW!		
13	130/90	130/90	135/95	135/85	130/90

Tabelle : Pulswerte über den Zeitverlauf der Studie

Pat.Nr.	Puls -U 1	-U 2	-U 3	-U 4	-U 5
1	72	72	68	72	---
2	76	76	76	72	76
3	72	72	76	76	72
4	64	64	68	68	64
5	64	64	64	64	64
6	66	64	64	66	66
7	60	60	60	60	60
8	72	72	68	72	72
9	80	80	84	84	84
10	76	76	72	76	72
11	78	76	76	78	76
12	88	86	--	--	--
13	68	68	68	68	68

6.6.1 Beurteilung der Blutdruck- und Pulsmessungsergebnisse

Aufgrund der Einnahme des Wirkstoffs Spirendolol kam es, über den gesamten Zeitverlauf der Studie gesehen, bei den einzelnen Patienten zu keinen klinisch signifikanten Anstiegen oder Abfällen der Blutdruckwerte.

Eine Ausnahme in diesem Bewertungsparameter bildet der Patient Nr. 3: Hier fällt auf, daß der Blutdruck am 5. Beobachtungstermin nach Einnahme von 20 mg/die Spirendolol einen Wert von 130/75 mm Hg hatte, während die vorherigen Werte unter Einnahme von sowohl Placebo als auch Wirkstoff in der Höhe 6 mg/die um 140/90 mm Hg lagen.

Die Werte der Pulsmessungen zu jedem Untersuchungstermin waren im gesamten Zeitverlauf der ET-Studie bei allen Patienten unauffällig im Sinne einer nicht nachweisbaren signifikanten Verschiebung der gemessenen Werte durch die Einnahme des Medikaments.

6.7 Ergebnisse der neurologischen und internistischen Statuserhebung

Bei dem Patienten Nr. 2 konnte im Zuge der internistischen und neurologischen Untersuchung ein Altersemphysem des Thorax, eine anamnestisch wahrscheinliche alkoholtoxische Fettleber, eine Adipositas und leichte Beinödeme sowie ein Arcus lipoides beidseits an den Augen festgestellt werden.

Patient Nr. 3 hatte leicht ausgeprägte praetibiale- und Knöchelödeme. Ansonsten boten diese beiden, wie auch alle anderen untersuchten Patienten, nur altersentsprechende Befunde.

6.8 Ergebnisse der beiden EKG-Untersuchungen

Sowohl die Eingangs als auch die zum Abschluß der ET-Studie durchgeführte EKG-Untersuchung zeigte keinerlei pathologische Veränderungen im Sinne einer bereits vorbestandenden cardialen Reizleitungsstörung, einer Herzinsuffizienz oder einer coronaren Herzerkrankung. EKG-Veränderungen, resultierend aus der Einnahme des Medikaments Spirendolol über die Zeitdauer der ET-Studie wurden nicht gesehen.

Der EKG-Verlauf bei allen 13 bzw. 11 am Ende der Studie untersuchten Patienten war jeweils altersentsprechend ohne Befund.

6.9 Ergebnisse der beiden Laboruntersuchungen

6.9.1 Laboruntersuchung bei Studienbeginn

Im folgenden sollen nur Werte aufgeführt werden, die außerhalb des Normbereichs lagen.

Patient 2: SGPT 29 U/l, gamma-GT 30 U/l, Harnsäure 8,3 mg/dl
Gesamt-Cholesterin 262 mg/dl

Patient 3: Gesamt-Cholesterin 295 mg/dl

Patient 4: Gesamt-Cholesterin 304 mg/dl, Kreatinin 1,5 mg/dl

Patient 7: Gesamt-Cholesterin 274 mg/dl

Patient 9: Gesamt-Cholesterin 337 mg/dl

Patient 13: gamma-GT 36 U/l, Harnstoff 26 mg/dl

6.9.2 Laboruntersuchung bei Studienende

Hier werden ebenfalls nur Werte aufgeführt, die außerhalb des Normbereichs lagen:

Patient 3: Gesamt-Cholesterin 280 mg/dl

Patient 4: Gesamt-Cholesterin 293 mg/dl

Patient 9: Gesamt-Cholesterin 325 mg/dl

6.9.3 Bewertung der Laborergebnisse

Aufgrund der hier vorliegenden Laborergebnisse kann gesagt werden, daß in dem durch die ET-Studie vorgegebenen kurzen Einnahmezeitraum des Wirkstoffs Spirendolol durch das Medikament keine für den Patienten negativen Laborveränderungen entstanden sind. Langzeitnebenwirkungen können nicht beurteilt werden, da entsprechende Laboruntersuchungen nicht durchgeführt wurden.

6.10 Nebenwirkungen des Wirkstoffs "Spirendolol" in der Studie

6.10.1 Nebenwirkungen, die einen Abbruch der Studie bedingen

Proband Nr. 12 mußte die ET-Studie wegen folgender Nebenwirkungen abbrechen:

- a) starke Müdigkeit

- b) starke Konzentrationsstörungen
- c) starke psychomotorische Veränderungen:

Der Patient berichtete hierzu, er fühlte sich,
als "sei er nicht mehr er selbst" .

Der Patient verneinte Alkoholeinnahme während der Testphase. Der Abbruch wegen der geschilderten Nebenwirkungen erfolgte in der 3. Woche am zweiten Tag der Einnahme von Placebos (3 x 1/die). Die beiden vorherigen Wochen hatte der Patient in der 1. Woche ebenfalls Placebo eingenommen, ohne über Nebenwirkungen zu klagen, danach in der 2. Woche den Wirkstoff in der Dosierung von 6 mg/die (3 x 2 mg).

6.10.2 Nebenwirkungen, die einen Fortgang der ET-Studie erlaubten

Proband Nr. 3 beschrieb zu Beginn der 2. Woche (Einnahme von 6 mg Spirendolol) Müdigkeit und Magenbeschwerden. In der 4. Woche (Einnahme von 20 mg Spirendolol) beschrieb der gleiche Patient keine Müdigkeit und tolerierte die weiterhin bestehenden leichten Magenbeschwerden.

Patient Nr. 4 klagte ebenso wie Patient Nr. 12 über Beschwerden wie Müdigkeit und Konzentrationsstörungen. Diese Nebenwirkungen traten am 2. Tag der Einnahme von 6 mg Spirendolol auf. Nach Rücksprache mit dem Patienten und dem Hinweis, daß er event. nur Placebos erhalten habe, tolerierte der Proband die angegebenen Beschwerden und war auch während der 4. Woche (Einnahme von 20 mg Wirksubstanz) beschwerdefrei.

Der Patient Nr. 5 berichtete über leichte bis mittelgradige Cephalgien in der 2. Woche (Einnahme von 6 mg Spirendolol); der Bezug zum Präparat war wahrscheinlich.

Die angegebenen Beschwerden wurden vom Patienten insgesamt über den Gesamtverlauf der Studie toleriert und nahmen auch während der 4. Woche (Einnahme von 20 mg Spirendolol) nicht zu.

Patient Nr. 9 gab Schwindel von mäßiger Ausprägung an; der Bezug zum Präparat

war wahrscheinlich.

Die Beschwerden wurden jedoch während der Studie toleriert, auch in der 4. Woche, in der der Wirkstoff in höchster Dosierung verabreicht wurde.

Der Patient Nr. 11 beschrieb das gleiche Beschwerdebild wie Proband Nr. 5; er gab an, leichte bis mittelgradige Kopfschmerzen zu haben. Auch hier war der Bezug zum Präparat wahrscheinlich; die Schmerzen wurden insgesamt toleriert.

Die Patienten 6, 7, 8, 10 und 13 beschrieben keinerlei Nebenwirkungen.

6.11 Zusammenfassung der Nebenwirkungen bei den Patienten

Von den an der Studie beteiligten Patienten schied ein Proband wegen gravierender Nebenerscheinungen seitens der Einnahme des verabreichten Wirkstoffs aus der Studie aus. Sieben Patienten gaben keinerlei Nebenwirkungen an und waren in diesem Sinne beschwerdefrei.

Fünf Patienten beschrieben Nebenwirkungen, die von ihnen jedoch toleriert wurden. Bei einem dieser Patienten traten die initial beschriebenen Beschwerden während der Höchstdosierung des Wirkstoffs in der 4. Woche nicht auf.

7.0 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Wirksubstanz Spirendolol zeigte bei etwa 40% der Probanden leichte bis mittelgradige Nebenwirkungen, die jedoch in der Regel toleriert wurden. Bei einem der dreizehn Patienten führten die angegebenen Nebenwirkungen zum Abbruch der Studie.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß die Nebenwirkungen zu Beginn der Wirkstoffeinnahmephase vorlagen und offensichtlich nach längerer Einnahmezeit, auch unter einer höheren Dosierung (20 mg) nicht zunahmen, bzw. in einem Fall sogar gänzlich verschwanden.

Die Wirksamkeit der verabreichten Substanz Spirendolol ist nach Auswertung

der Accelerometrie im Sinne einer Reduktion der Gesamttremoramplitude bei 9 von 11 Patienten teils deutlich, teils weniger ausgeprägt meßbar, korreliert jedoch bei nur 2 Patienten mit einer auch subjektiv eindeutig verspürten Verminderung ihres Tremors, wohingegen die anderen 7 Probanden eine subjektive Verbesserung ihres Zitterns nicht angeben konnten.

Die gute Wirkung von Spirendolol bei den oben angesprochenen 2 Patienten wird noch durch die Tatsache untermauert, daß beide Patienten am Ende der Tremorstudie an den Untersucher herantraten mit der Bitte, das Medikament Spirendolol weiterverordnet zu bekommen.

In der Therapie des ET sind eine Reihe von β -Blockern eingesetzt worden. Ihre unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften erschweren jedoch, die Ergebnisse der vorliegenden Studie miteinander zu vergleichen. Neben der unterschiedlichen Spezifität hinsichtlich der β_1 - bzw. β_2 -Rezeptorblockade differieren die klinisch verwendeten β -Blocker in ihrer Hydrophilie bzw. Lipophilie und damit in ihrer ZNS-Permeabilität.

Für Propranolol, einen nicht selektiven β -Blocker mit guter Permeabilität in das ZNS, wurde eine gute therapeutische Ansprechbarkeit des ET gefunden [40].

Für Propranolol wurde als günstigste Dosierung eine orale Tagesdosis von 60 - 360 mg in 3 - 4 Einzelgaben angesehen. Die besten Ergebnisse wurden aber bei einer Tagesdosis von 120 - 240 mg berichtet, einer Dosierung, die nach Jefferson et al. [39] die optimale Plasmakonzentration von 20 - 40 ng/ml bedingt. Höhere Dosen bzw. eine höhere Plasmakonzentration erbrachten nach diesen Autoren in den meisten Fällen keine weitere Besserung.

Marsden et al. [50] und Young et al. [83] konnten einen physiologischen oder durch Isoprenalin induzierten Tremor durch eine einmalige intraarterielle Injektion von Propranolol blocken, während der zugrunde liegende ET weiterhin persistierte (Young et al. [83]). Dieser konnte von McAllister [49] jedoch durch eine längerzeitige orale Einnahme dann auch zum Verschwinden gebracht werden.

Diese Erkenntnis führte die obengenannten Autoren zu der Annahme, daß der positive Effekt des Propranolol auf den ET durch eine zentrale Wirkung auf β -Rezeptoren im ZNS oder durch einen seiner Stoffwechselmetaboliten herbeigeführt werde.

Der bessernde Effekt von Alkohol (Growdon und Shahani [74]) und stereotaktische Eingriffe im Subthalamus [64] stützen diese These. Eine Involvierung zentraler β_1 -Rezeptoren in der Behandlung des ET

wurde durch die Beobachtung von Britt/Peters [11], Riley/Pleet [65], Ljung [48] und Newman et al. [58] unterstützt, daß Metoprolol, ein selektiver β_1 -Adrenorezeptorenblocker mit guter ZNS-Permeabilität, eine gute Wirksamkeit auf den ET hatte. Metoprolol wurde hier Patienten verabreicht, bei denen es aufgrund einer Behandlung mit Propranolol zu Bronchospasmen bzw. zu pulmonalen Komplikationen gekommen war.

Diese Beobachtung führte Ljung [48] zu der Behauptung, daß eine zentrale β_1 -Adrenorezeptoren-blockierende Wirkung, wie sie bereits von Young et al. [83] und McAllister [49] angenommen wurde, für die Therapie des ET von maßgeblicher Bedeutung wäre.

Damit vereinbar sind Ergebnisse mit Atenolol, einem relativ β_1 -selektiven Blocker mit schlechter Penetration ins ZNS. Atenolol war im Vergleich zu äquivalenten Dosen von Propranolol in Bezug auf den cardialen β_1 -Rezeptor-blockierenden Effekt weniger erfolgreich in der Behandlung eines ET [40].

Larsson et al. [45] konnten diese Hypothese hingegen nicht bestätigen. Sie verglichen oral gegebenes Atenolol (100 mg/die) mit Metoprolol (150 mg/die) und Propranolol (240 mg/die) anhand einer doppelblinden-placebo-kontrollierten Tremorstudie an 24 ET Patienten. Propranolol zeigte hier die beste, Metoprolol und Atenolol eine geringfügig schlechtere Wirkung auf den Tremor. Insgesamt jedoch waren alle drei Medikamente erfolgreich in der Therapie eines ET. Sie interpretierten ihre Daten im Sinne einer peripheren β_1 -Rezeptorwirkung der verwendeten Wirkstoffe.

Auch Calzetti et al. [13] kamen 1982 in einer vergleichenden Studie zwischen Propranolol, Metoprolol und Placebo zu diesem Ergebnis. Die gleichen Autoren wiederum zeigten in einer Langzeit-cross-over-Studie unter Verwendung von 150 und 300 mg Metoprolol/die und 120 und 240 mg Propranolol/die, daß sich nur unter Propranolol eine statistisch signifikante Tremorverbesserung ergab.

Beide Studien, sowohl die erstere Kurzzeit- als auch die angesprochene Langzeitstudie, brachten in Bezug auf die cardiale β_1 -Blockade ein Übereinstimmendes Ergebnis. Die unterschiedliche Ansprechbarkeit des Tremors in beiden Studien führte zu mutmaßlichen Erklärungen wie

Toleranzentwicklung gegenüber Metoprolol und Schwierigkeiten, einen ständig in der Ausprägung sich ändernden Tremor klinisch korrekt zu beurteilen.

Sotalol, ein nicht selektiver β -Blocker mit unspezifischer Membranwirkung ohne sympathikomimetische Eigenwirkung, wurde von Rangel-Guerra [63], Rinne und Kaltaniemi [66] und Teraväinen et al. [80] als Medikament zur Therapie eines ET eingesetzt.

Aus der Erkenntnis der geringen Lipophilie und damit schlechten ZNS-Penetration des Wirkstoffs Sotalols schlossen Jefferson et al. [40] daraus, daß sein therapeutischer Effekt auf den ET durch periphere β_2 -Adrenorezeptoren vermittelt wird.

In einer weiteren Studie über die Wirksamkeit einer chronischen oralen Einnahme von Metoprolol, Atenolol und Sotalol interpretierten Leigh et al. [46] ihre Ergebnisse ebenfalls erneut im Sinne einer Blockade peripherer β_2 -Rezeptoren, obwohl letztlich eine zentrale und auch eine periphere β_1 -antagonistische Wirkung auch nicht vollkommen ausgeschlossen werden konnte.

1984 wurde erstmals in zwei Berichten die Wirksamkeit von relativ selektiven β_2 -Rezeptorenblockern auf den essentiellen Tremor publiziert.

So fanden Findley and Cleaves [26] eine Abnahme der Tremoramplitude nach einmaliger Gabe von Spirendolol und vergleichbar mit einem Effekt von oral verabreichten 120 mg Propranolol.

Huttunen und Mitarbeiter [38] berichteten, daß 7 von 9 Patienten unter 150 mg des relativ selektiven β_2 -Rezeptorenblockers ICI 118551 eine subjektive Besserung ihres ET angaben. In der Accelerometrie ließ sich bei diesen Patienten eine Reduktion der Tremoramplitude nachweisen, die der tremorolytischen Wirkung von 120 mg oralem Propranolol entsprach.

Langzeituntersuchungen mit relativ selektiven β_2 -Rezeptorenblockern stehen bisher jedoch aus.

Im nachfolgenden Abschnitt soll auf die eigenen Ergebnisse aus der mehrwöchigen doppelblinden placebo-kontrollierten Tremorstudie mit dem Wirkstoff Spirendolol eingegangen werden.

Vergleichende Voruntersuchungen am Tier bezüglich der cardialen β_1 -blockierenden Spezifität zeigten, daß 50 mg Spirendolol einer Dosis von 5 mg Pindolol, 0,5 mg Bopindolol und 80 mg Propranolol entsprechen.

Die in der vorliegenden Studie gegebenen Dosierungen von 6 mg und 20 mg Spirendolol entsprechen bezüglich der β_1 -Blockade somit 9,6 mg und 32 mg und bezüglich der β_2 -Blockade 240 mg und 800 mg Propranolol.

Hingegen sind nur 2 mg Spirendolol, einer Propranololdosis von 80 mg entsprechend, notwendig, um einen vollständigen peripheren β_2 -Rezeptor-blockierenden Effekt zu erreichen.

Damit ist Spirendolol in niedriger Dosierung ein β -Adrenorezeptorenblocker mit einer relativ selektiven Wirkung auf β_2 -Rezeptoren. Die in der vorliegenden Studie gegebene Wirkstoffkonzentration von 6 mg Spirendolol müßte somit schon eine absolute β_2 -Blockierung bewirken. Unter der Voraussetzung, daß eine Blockade von β_2 -Rezeptoren für eine Minderung des ET entscheidend ist, wäre demnach ein ausgeprägter Effekt auf den Tremor bereits bei einer Gabe von 6 mg Spirendolol zu erwarten, der auch unter Gabe von 20 mg Wirksubstanz nicht mehr gesteigert werden kann.

Daß unter Gabe von nur 6 mg des relativ selektiven β -Adrenorezeptorenblockers keine β_2 -Rezeptorenblockade im Sinne einer therapeutisch eindeutigen Wirksamkeit auf den ET von 13 Patienten nachgewiesen werden konnte, zeigt nun, daß unter Gabe von 6 mg Spirendolol nur 2 Patienten von einer subjektiv empfundenen Besserung berichteten. Der klinisch meßbare Wert des Summenvektors, resultierend aus der Accelerometermessung, zeigte hier im Vergleich zur Placeboeinnahme eine deutliche Verbesserung im Sinne einer Tremorreduzierung.

Drei weitere Patienten berichteten von einer sehr gering empfundenen subjektiven Besserung des ET; der Summenvektor aus der Accelerometrie in Zusammenhang mit den anderen klinischen Beurteilungskriterien zeigte jedoch nur eine "andeutungsweise" Besserung der Tremorsymptomatik. Bei den anderen verbleibenden 8 Patienten konnte sowohl subjektiv als auch klinisch gemessen keinerlei Besserung verzeichnet werden. Unter der Gabe von 20 mg konnten nur 2 Patienten von einer sie beein-

druckenden subjektiven Besserung ihres Tremors berichten, die auch mit den Ergebnissen aus den klinischen Meßmethoden korrelierte und eine eindeutige Abnahme des Summenvektors im Sinne einer Tremorreduktion zeigte. 7 weitere Probanden berichteten von keiner subjektiv spürbaren Verbesserung ihres Tremors, der Summenvektor jedoch lag gegenüber dem unter Placeboeinnahme eindeutig unter letztem Wert. Bei 2 der 11 Probanden war auch unter Höchstdosierung von 20 mg Spirendolol weder subjektiv noch klinisch meßbar eine Besserung ihres Tremors zu verzeichnen.

Somit ist aus den genannten Ergebnissen eine teilweise deutliche Diskrepanz zwischen der Reduktion des Summenvektors aus der Accelerometermessung und der subjektiv vom Patienten verspürten Tremorverbesserung ersichtlich, wohingegen Huttunen et al. [38] bei jedem der Patienten von einer Übereinstimmung der beiden Parameter berichteten.

Bezüglich der postulierten 4 Eignungskriterien und der damit erfolgten Einteilung der Patienten in 5 Gruppen konnte zu den oben genannten Ergebnissen keinerlei Korrelation hergestellt werden.

20 mg Spirendolol entsprechen im Tierversuch 32 mg Propranolol hinsichtlich einer β_1 -Rezeptorblockade. Vorausgesetzt, diese tierexperimentellen Daten sind auf den Menschen übertragbar, dürfte unter 20 mg Spirendolol die β_1 -Rezeptorblockade relativ gering sein. Unter der Annahme, daß unter 6 mg Spirendolol eine maximale β_2 - und bei 20 mg Spirendolol zusätzlich eine geringe β_1 -Rezeptorblockade vorliegt, fällt auf, daß nur 2 der 13 Patienten eine subjektive und klinisch meßbare Besserung ihres Tremors unter beiden Dosierungen erfuhren.

Diese ausgeprägte Streuung in der Wirksamkeit von Spirendolol auf den ET erinnert an die große Variabilität der Wirkung von Propranolol auf den ET. Während bei Propranolol gezeigt werden konnte, daß der klinische Effekt nicht direkt mit der Plasmakonzentration korreliert, stehen entsprechende Untersuchungen für den Wirkstoff Spirendolol aus.

Die Ergebnisse aus dieser Studie stützen demzufolge nur bei einer kleinen Zahl von Patienten (zwei von elf) die Hypothese, daß die Wirkung einer Tremorreduktion von 6 mg Spirendolol durch eine selektive β_2 -Rezeptorenblockade herbeigeführt wird.

Eine andere Erklärung könnte durch die Annahme gefunden werden, daß bei diesen beiden Patienten zusätzlich eine gesteigerte Form des physiologischen Tremors vorlag, während alle anderen Patienten an einem reinen ET litten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß die unter 20 mg Spirendolol bei der Mehrheit der die Studie vollendeten Patienten (neun von elf) erreichte Wirkung neben der β_2 - auch einer (wenn auch geringen) β_1 -Rezeptorblockade zuzuschreiben ist.

Eine Erklärung der vorliegenden Ergebnisse durch eine zentrale Komponente bei der Wirksamkeit auf den ET ist nicht wahrscheinlich, da durch Tierexperimente eine hohe Hydrophilie und damit eine schlechte Penetration in das ZNS nachgewiesen werden konnte.

Die Hypothese einer partiellen zentralen Wirkung läßt sich jedoch mit letzter Sicherheit auch nicht ausschließen.

In Bezug auf die Nebenwirkungen seitens der β_1 -Rezeptorenblockade am Herzen kann gesagt werden, daß sowohl unter Gabe von 6 mg, als auch unter Gabe von 20 mg Spirendolol bei keinem der 13 an der Studie teilnehmenden Patienten ein negativer Effekt auf Blutdruck und Herzfrequenz im Sinne einer Reduzierung unter die eingangs notierten Messwerte zu sehen war. Hierbei ist anzuführen, daß Herzfrequenz und Blutdruck am sitzenden Patienten gemessen wurden. Eine β_1 -blockierende Komponente des Medikaments wäre jedoch an einer Herzfrequenz- und Blutdrucksituation unter Belastung exakter zu beurteilen gewesen. Dieses Procedere wurde jedoch von allen Probanden eingangs der Tremorstudie einstimmig abgelehnt.

Lediglich einer der Patienten mußte die Studie wegen starker Müdigkeit, starken Konzentrationsstörungen und starken psychomotorischen Veränderungen vorzeitig abbrechen. Ein Teil der Patienten klagte weiters über Müdigkeit, Magenbeschwerden, Konzentrationsstörungen, Cephalgien und Schwindel. Diese Beschwerden wurden jedoch toleriert und verschwanden sogar teilweise im Verlauf der Studie.

Seitens der β_2 -Rezeptor-blockierenden Wirksamkeit des getesteten Wirkstoffs wurden keinerlei Nebenwirkungen (z.B. Bronchokonstriktion etc.) beobachtet.

Die zu Beginn der Studie gemessenen Laborparameter wurden vor Entlassung der Patienten nochmals kontrolliert. Hier ergab sich durch die Einnahme des Wirkstoffs Spirendolol über einen Zeitraum von 4 Wochen kein negativer Einfluß im Sinne einer klinisch fassbaren Veränderung.

Die Beantwortung der Frage, ob β_2 -Rezeptorblocker von primärer Bedeutung in der Langzeitpharmakotherapie des essentiellen Tremors sind, bedarf weiterer Untersuchungen. Diese sollten an möglichst einheitlichen Patientenkollektiven mit essentiellem Tremor durchgeführt werden, d.h. an jungen Patienten mit positiver Familienanamnese, bei denen, wenn möglich, durch elektromyographische Untersuchungen das Agonisten-Antagonisten Aktivierungsmusters definiert ist. Zusätzlich sollte vorher noch durch pharmakologische Tests mit Propranolol dessen positive Ansprechbarkeit auf den essentiellen Tremor im Akut- und Langzeitversuch verifiziert worden sein.

Literaturverzeichnis

1. Aellig WH (1983):
LI 32-468 - Studies in healthy volunteers, Sandoz Schweiz
2. Alexander RW, Davis JN, Lefkowitz RJ (1975):
Direct identification and characterisation of β -adrenergic receptors in rat brain. *Nature (Lond.)*, 285: 437
3. Bainbridge JG, Greenwood DT, (1971):
Tranquillizing effects of propranolol demonstrated in rats. *Neuropharmacology*, 10: 453
4. Balla JI (1973):
Treatment of essential tremor with propranolol. *Lancet*, 1: 205
5. Ballard KJ (1978):
Typical sympathetic noradrenergic endings in a muscle spindle of the cat. *J.Physiol.*, 285, 61 P
6. Barbeau A (1969):
L-dopa therapie in Parkinson's disease. A critical review of nine years experience. *Can.Med.Assoc.J.*, 101: 791-800
7. Barker D, Saito M (1981):
Autonomic Innervation of receptors and muscle fibres in cat skeletal muscle. *Proc.Roy.Soc.Sect.B*, 212: 317-332
8. Bertrand C, Hardy J, Molina-Negro P, Martinez SN (1969):
Tremor of attitude. *Confinia Neurologica*, 31: 37-41
9. Blaker HM, Bertrand C, Hardy J, Molina-Negro P, Martinez SN (1968):
Hypotonia accompanying the neurosurgical relief of essential tremor. *J. Nerv.Ment.Dis.*, 147: 49-55
10. Bodechtel G (1974):
Kurz gefaßtes Handbuch der Neurologie. Thieme 3.Aufl., 616 u. 653
11. Britt CW, Peters BH (1979):
Metoprolol for essential tremor. *N.Engl.J.Med.*, 301(6): 331
12. Brunner H (1978):
Zur Pharmakologie der Betablocker. In: Kielholz P (Hrsg.)
Betablocker und ZNS, Huber, Bern, S.11-19
13. Calzetti S, Findley LJ, Perucca E, Richens A (1982):
Controlled study of metoprolol and propranolol during prolonged administration in patients with essential tremor, *J.Neurol. Neurosurg. and Psychiatry*, 45: 893-897

14. Chritchley E (1949):
Observations on essential (heredofamilial) tremor.
Brain, 72: 113-136
15. Chritchley E (1972):
Clinical manifestations of essential tremor. J.Neurol.Neurosurg.
Psychiatry, 35: 365-375
16. Corbett JL (1978):
Die Behandlung des essentiellen und des Parkinson Tremors mit
Oxprenolol. In: Kielholz P (Hrsg).Betablocker und ZNS, Huber,
Bern, 203-222
17. Davis Ch, Kunkle EC (1951):
Benign essential/heredofamilial) tremor, Arch.Intern.Med.
87: 808-816
18. Dietrichson P, Espen E (1981):
Effects of timolol and atenolol on benign essential tremor:
placebo-controlled studies based on quantitative tremor re-
cording, J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 44: 677-683
19. Dupont E (1976):
The effect of β -adrenergic blockade (Propranolol) on different
tremors. Adv.clin.Pharmacol., 12: 65-71
20. Ederle W (1960):
Tremor. In: Klinik der Gegenwart, Band X, 405-411, U & S
21. Elsässer G (1941):
Erblicher Tremor. Fortschritt Erbpsth. Rassenhyg. 5: 117-135
22. Engel G (1980):
LI 32-468 - Pharmacological data, Sandoz Schweiz
23. Engel G, Wagner O, Wagner H (1980):
Radioreceptorassay for determination of β -blockers in serum and
brain of rats, Experientia, 36: 706
24. Erbel F (1979):
Pathophysiologie des Tremors, Habilitationsschrift, U & S
25. Feldmann P (1950):
About the problem of hereditary idiopathic tremor. Harfuah 38:
195-212
26. Findley LJ, Cleaves L (1984):
Beta adrenoreceptor antagonists in essential tremor, Lancet:
856-857
27. Flatau G (1908):
Über hereditären essentiellen Tremor. Arch.Psychiatr., 44:
306-340

28. Floru L, Brosteanu ER, Lehmann E, Schottenfeld Y (1971):
Die Behandlung des neuroleptikabedingten Tremors mit dem
B-Blocker Bupranolol. *Arzneimittel Forschung* 29 (1): 142
29. Forster JB, Longley BP, Stewart Wynne EG (1973):
Propranolol in essential tremor. *Lancet*, 1: 1455
30. Geraghty JJ, Jankovic J, Zetuský WJ (1985):
Association between essential tremor and Parkinson's disease,
Ann Neurol , 17: 329-333
31. Gerstenbrand F, Hoppe HJ, Kozma C, Pfeiffer B, Rainer H (1978):
Die Wirkung von Bupranolol bei Patienten mit essentiellen Tremor
In Rahn KH, Schrey H (Hrsg.) Betablocker, Erstes Betaadrenol
Symposium Frankfurt 1977. U & S , Seite 61-64
32. Gilligan B (1972):
Propranolol in essential tremor. *Lancet*, 2: 980
33. Gilligan B, Veale JL, Wodack J (1972):
Propranolol in the treatment of tremor. *Med.J. Aust.*, 1: 320-322
34. Growdon JH, Shahani BT, Young RR (1975):
The effect of alcohol on essent.tremor. *Neurol.(Minneap.)*, 25:
259-262
35. Hassler R (1939):
Zur pathologischen Anatomie des senilen und parkinsonistischen
Tremors. *J.Psychol.Neurol.*, 49: 193-213
36. Hassler R (1953):
Der essentielle Tremor. In: *Handbuch der inneren Medizin*,
Springer, 4.Aufl. Band 5/3, Seite 859-866
37. Hunt CC, Jami L, Laporte Y, (1982):
Effect of stimulating the lumbar sympathetic trunk on cat hind-
limb muscle spindles. *Arch.Ital.Biol.*, 120: 371-384
38. Huttunen J, Teräväinen H, Larsen TA (1984):
Beta adrenoreceptor antagonists in essential tremor,
Lancet: 857
39. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD (1979):
Relationship between plasma propranolol concentration and relief
of essential tremor. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 42 (9):
831-837
40. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD (1979):
Beta-adrenoreceptor antagonists in essential tremor. *J.Neurol.*
Neurosurg.Psychiatry, 42 (10): 904-909

41. Jefferson D, Marsden CD (1980):
Metoprolol in essential tremor, Lancet 1: 427
42. Klucke (1904):
Über den essentiellen Tremor, Dtsch. Militärärztl. Zeitschr.
Bd 33: 412-420
43. Koch G (1936):
Humangenetik Band V/1, Becker PE (Hrsg.) Thieme 171-175
44. Koella WP (1978):
Die zentralen Wirkungen der Betablocker - anatomische, physiologische und pharmakologische Befunde. In: Kielholz P (Hrsg.)
Betablocker und Zentralnervensystem, Huber, Bern S.20-34
45. Larsson T, Sjögren T (1960):
Essential tremor. A clinical and genetic study. Acta Psych.
Scand. 36 Suppl. 144
46. Leigh PN, Jefferson D, Twomey A, Marsden CD (1983):
Beta- adrenorezeptor-mechanism in essential tremor: a double blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol, J.Neurol.Neurosurg. and Psychiatry, 46: 710-715
47. Livett BG (1973):
Histochemical visualisation of peripheral and central adrenergic neurones, Br Med Bull, 29: 93
48. Ljung O (1979):
Treatment of essential tremor with Metoprolol. N.Engl.J.Med., 301 (18): 1005
49. McAllister RG, Markesbery WR, Ware RW, Howell SM (1977):
Suppression of essential tremor by propranolol: Correlation of effect with drug plasma levels and intensity of beta-adrenergic-blockade, Ann.Neurol., 1: 160-166
50. Marsden CD, Foley TH, Owen DAL, McAllister RG (1967):
Peripheral adrenergic receptors concerned with tremor, Clinical Science, 33: 53-65
51. Marshall J (1962):
Observations on essential tremor, J.Neurol.Neurosurg.and Psychiatry, 25: 122-125
52. Marshall J (1968):
Tremor. In: Vinken PJ (Hrsg.) Handbook of Clinical Neurology Bruyn, Amsterdam 6: 809-825
53. Minor L (1925):
Über hereditären Tremor. Zbl. Ges. Neurol. Psychiatry 99: 586-633

54. Morgan MH, Hewer RI, Cooper R (1973):
Effect of the beta-blocking agent Propranolol on essent. Tremor
J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry, 36: 618-624
55. Murray TJ (1972):
Treatment of essential tremor with Propranolol. Can.Med.Assoc.
J. 107: 984-986
56. Murray TJ (1977):
Long-term therapy of essential tremor with Propranolol. Can.
Med.Assoc.J., 115 (9): 892-894
57. Mylle G, Bogaert L van (1940):
Etudes anatomo-clinique de syndromes hyperkinetiques complexes.
1. Sur le tremblement familial.Mschr.Psychiatr.Neurol. 103:28-43
58. Newmann RP, Jakobs L (1980):
Metopropolol in essential tremor. Arch.Neurol. 37: 596-597
59. Owen DAL, Marsden CD (1965):
Effect of adrenergic beta-blockade on Parkinsonian tremor
Lancet, 2: 1259
60. Pakkenberg H (1972):
Propranolol in essential tremor. Lancet 1: 633-640
61. Pelnar J (1913):
Das Zittern, Berlin
62. Rajput (1972):
Propranolol in essential tremor. Lancet, 1: 117
63. Rangel-Guerra R (1974):
Treatment of benign essential tremor with a beta-adrenergic
blocking agent (sotalol). Excerpta Med. 341: 62-66
64. Riechert T, Richter D (1972):
Operative Behandlung des Tremors, der Multiplen Sklerose und
des essentiellen Tremors. MMW 114: 2025,28
65. Riley T, Pleet AB (1979):
Metoprolol tartrate for essential tremor.N.Engl.J.Med., 301
(12): 663
66. Rinne UK, Kaltaniemi P (1974):
Sotalol in the treatment of essential tremor. Excerpta Med.
341: 56-61
67. Scopa J, Longley BP, Forster JB (1973):
Beta-adrenergic blockers in benign essential tremor. Current
Therapeutic Research, 5: 48-51

68. Sevitt J (1971):
The effect of adrenergic beta-receptor blocking drugs on tremor
Practitioner, 207: 677-678
69. Sevitt J (1974):
A comparison of propranolol and benzhexol in essential tremor.
Practitioner, 213: 91-96
70. Shee JC (1972):
Propranolol in essential tremor. Lancet 1: 111
71. Sigwald J, Mannier M (1936):
Syndrome thalamohypothalamique avec tremblement. Revue neur.,
66: 616-636
72. Sinn M, Schifter R (1975):
Die Behandlung des essentiellen Tremors mit Propranolol. Acta
Neurol., 2: 37-41
73. Speizer Z, Weinstock M (1973):
The influence of propranolol on abnormal behaviour induced in
rats by prolonged isolation an animal modell for mania,
Br.J.Pharmacol., 48: 348
74. Struppler A, Hoffmann (1984):
in: Bodechtel, Differentialdiagnose neurolog. Krankheitsbilder
Autoren: A Bernsheimer, A Schrader, A Struppler, Thieme 1986
4. Auflage: 7.15-7.42
75. Struppler A, Velho-Groneberg P, Claussen M (1976):
Clinic and pathophysiology of tremor, in: Advances in parkin-
sonism, Editors: Birkmayer et al., Roche Scientific Service:
287-302
76. Sutherland JM, Edwards VE, Eadie MJ (1975):
Essential hereditary or senile tremor. Practitioner, 213: 91-96
77. Sweet RD, Blumberg J, Lee JE (1974):
Propranolol treatment of essential tremor. Neurol.(Minneap.),
24: 64-67
78. Thompson MK (1978):
Oxprenolol in der Behandlung des Tremor senilis. In:Kielholz
(Hrsg.) Betablocker und ZNS, Huber, Bern, S. 223-226
79. Teraväinen H, Fogelholm R, Larssen A (1976):
Effect of propranolol on essential tremor. Neurolog.(Minneap.)
26: 27-30
80. Teraväinen H, Fogelholm R, Larssen A (1977):
Comparison between the effects of pindolol and propranolol on
essential tremor. Neurolog.(Minneap.), 27: 439-442

81. Winkler GF, Young RR (1971):
Propranolol also for tremors. Med.World New,: 12: 32
82. Winkler GF, Young RR (1974):
Efficacy of chronic propranolol therapy in action tremor or
familial, senile of essential varieties. N.Engl.J.Med.,
290: 984-988
83. Young RR, Growdon JH, Shahani BT (1975):
Beta-adrenergic-mechanism in action tremor, N.Engl.J.Med.
293: 950-953

Lebenslauf

Reinhard Janker

geboren am 12. Dezember 1953 in München

Eltern: Horst und Stephanie Janker, geb. Döttlinger

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1960-65 | Besuch der Volksschule in Ebersberg |
| 1965-70 | Besuch des naturwissenschaftlichen Gymnasiums
in Grafing |
| 1970-74 | Besuch des naturwissenschaftlichen Gymnasiums
in Bad Reichenhall mit Abschluß der Reifeprüfung |
| 1974-76 | Wehrdienst bei der Bundeswehr in Bad Reichenhall |
| 1976-79 | Zahntechnikerlehre und Arbeit als Zahntechniker
in Traunstein |
| 1979-voraussichtlich Mai 1986 | Studium der Humanmedizin an der
Ludwig Maximilians-Universität in München |

